

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年9 月14 日 (14.09.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/095783 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 249/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/304496

(22) 国際出願日: 2006 年3 月8 日 (08.03.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-065027 2005 年3 月9 日 (09.03.2005) JP
特願2005-183259 2005 年6 月23 日 (23.06.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1028172 東京都千代田区富士見一丁目 1 1 番 2 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 倉持 浩 (KURAMOCHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 丁目 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 新妻 節子 (NIITSUMA, Setsuko)

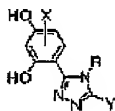
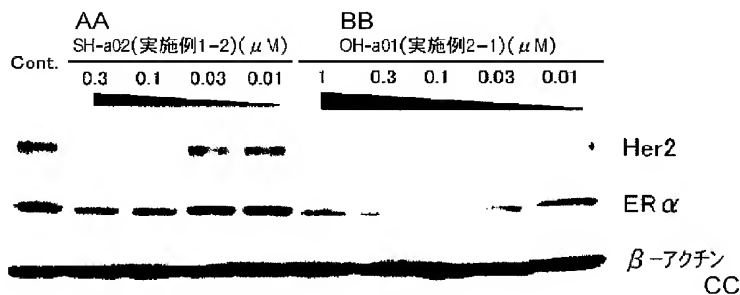
[JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 丁目 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 中村 雅陽 (NAKAMURA, Masaharu) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 丁目 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 佐藤 美孝 (SATO, Yoshitaka) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 丁目 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 斎藤 清一 (SAITO, Seiichi) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 丁目 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 戸村 有宏 (TOMURA, Arihiro) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 丁目 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 市川 裕一郎 (ICHIKAWA, Yuh-ichiro) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 丁目 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 春日 洋祐 (KASUGA, Yousuke) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 丁目 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 3 3 1 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL HSP90 INHIBITOR

(54) 発明の名称: 新規な H S P 9 0 阻害剤



(1)

AA... SH-a02 (EXAMPLE 1-2) (μ M)BB... OH-a01 (EXAMPLE 2-1) (μ M)CC... β -ACTIN

(57) Abstract: Disclosed is a triazole derivative represented by the general formula (1) below or a pharmacologically acceptable salt thereof. Also disclosed are a prodrug of such a triazole derivative and an HSP90 inhibitor containing any one of them as an active constituent. (1) (In the formula, X represents a halogen atom, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted alkenyl group or the like; Y represents a mercapto group, a hydroxyl group, an optionally substituted sulfonyl group, an optionally substituted amino group or the like; and R represents an optionally substituted aryl or amino group or the like.)

[続葉有]



- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記一般式 (1)



[式中、Xは、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキニル基等を示し、Yは、メルカプト基、水酸基、置換基を有していてもよいスルホニル基、置換基を有していてもよいアミノ基等を示し、Rは、置換基を有していてもよい、アルキル基若しくはアリール基等を示す]

で表されるトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、そのプロドラッグ、及び、それらを有効成分とする、HSP90阻害剤に関する。

明 細 書

新規なHSP90阻害剤

技術分野

- [0001] 本発明は、新規トリアゾール誘導体及びトリアゾール誘導体を有効成分とするHSP90阻害剤に関する。本発明のトリアゾール誘導体は、HSP90のATP結合部位に結合することで、その機能を阻害し、HSP90と標的蛋白質の結合を阻害し、最終的に細胞増殖を抑制する。

背景技術

- [0002] 分子シャペロンとは、蛋白質の機能的な高次構造の形成を促進するため標的蛋白質と一時的に複合体を形成する蛋白質の総称である。蛋白質の折り畳みや会合を助け、凝集を抑止する活性を持つ蛋白質を幅広く指して分子シャペロンと呼んでおり、その分子量によって幾つかのファミリーに分類される(HSP90、HSP70、HSP60、HSP40、small HSPsなど)。特にHSP90は細胞内のシグナル伝達系に関わる多数の分子と相互作用することが知られており、HSP90が細胞周期の制御及び細胞の癌化・増殖・生存シグナルに深く関与していることが明らかになりつつある。
- [0003] HSP90は細胞内に豊富に存在する(全可溶性蛋白質の1～2%を占めている)分子シャペロンであり、細胞質に一様に分布しており、おもに2量体として存在する。蛋白質の折り畳みにおけるHSP90単独の活性は弱く、折り畳み活性を持つ、HSP70、p23など他の分子シャペロン(以下コシャペロンという。)と共同で機能している。HSP90は複合体を形成した標的蛋白質の機能発現に必要な場合が多く、その作用機作は、HSP90が不安定な折り畳み状態にある蛋白質を特異的に認識して結合するという生化学的特性に基づいている。HSP90はATPに依存して変性又は折り畳み状態にない蛋白質の(再)折り畳みを行う。特に、癌関連のシグナル伝達に関わる多様なkey蛋白質(ステロイドレセプター、Raf セリンキナーゼ、チロシンキナーゼ類)の構造構築に必要とされる。最近の知見によると、ヒト腫瘍では多くのkeyシグナル分子の調節が失われており、これらは機能を維持するためにHSP90を必要としている(非特許文献1)。

[0004] ゲルダナマイシン (Geldanamycin) (以下GMという) は当初チロシンキナーゼ阻害剤として微生物から見出されたアンサマイシン系天然物であるが、チロシンキナーゼに対する直接の阻害活性は弱く、その後この薬剤がHSP90に特異的に作用することが見出された。GMとは構造の異なるマクロライド系天然物であるラディシコール (Radicalol) (以下RDという) もやはりHSP90に作用しその機能を阻害する。GMやRDはin vitroで癌関連のシグナル伝達に関わる多様なkey蛋白質 (ステロイドレセプターやRaf、Her2など) の分解を引き起こすこと、各種癌細胞の増殖抑制を引き起こすことが知られている。HSP90はN末端にシャペロン機能の調節に重要な役割を果たすATP/ADP結合部位を含んでいる。この部位はHSP90ファミリーに特異的でよく保存されており、他の分子シャペロンには存在しない。GMやRDなどはこのATP/ADP結合部位にアンタゴニストとして直接結合することが結晶構造解析において明らかにされている (非特許文献2及び3)。また、これらのアンタゴニストがATP/ADP結合領域へ結合することにより、p23などのコシャペロンとの会合が阻害されることが知られている。その結果、標的蛋白質とHSP90を含むシャペロン複合体の構成が変化し、最終的に標的蛋白質は複合体から離脱して、主にユビキチン・プロテアソーム系で分解される。したがって、HSP90アンタゴニストによる癌細胞の増殖抑制作用は、HSP90の標的蛋白質量の減少とそれに伴う下流へのシグナル伝達の遮断によるものと考えられる。

[0005] HSP90アンタゴニストはHSP90中に折り畳まれ、機能を発現する標的蛋白質に対して選択的に作用し、それ以外の蛋白質の機能及び発現量には全く影響を及ぼさない。癌化する過程では複数の遺伝子異常が蓄積されており、腫瘍細胞では変異蛋白質は正常蛋白質よりもシャペロン活性を必要としているという報告、HSP90の発現量が種々の癌で増加しているという報告、GM誘導体である17-AAGの動物モデルにおける薬物動態の解析からは、正常組織と比較して癌部により17-AAGの蓄積性が高いという報告がなされている。これらのことから、HSP90アンタゴニストは正常細胞ではなく癌細胞に特異的に作用することが期待できる。また、異常な蛋白質発現や低酸素、栄養飢餓といった一種ストレス状態下にある癌細胞がHSP90に依存している度合いが高いため、HSP90アンタゴニストに対する癌細胞の感受性がよ

り高いと考えられる。

[0006] HSP90アンタゴニストのうち、17-AAGは第I/IIフェーズの臨床試験が進行中であり、RD誘導体の研究も行われているが(非特許文献4)、医薬品として使用するには、何れも分子量、安定性、水溶性等の物性面で問題がある。医薬品として有用な水溶性の低分子HSP90阻害剤が求められている。低分子のHSP90阻害剤として、アデノシン誘導体であるPU3及びその誘導体(特許文献1、非特許文献5、非特許文献6、及び非特許文献7)が報告されている。また、5員環が結合した1,3-ジヒドロキシベンゼン誘導体がHSP90阻害剤として報告されている(特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、及び特許文献7)が、in vitroにおける癌細胞増殖抑制活性は弱い(特許文献2)。さらに、5員環が結合したベンゼン誘導体がHSP90アンタゴニストとして特許文献8に記載されているが、5員環がトリアゾール骨格である誘導体のHSP90阻害活性のデータは開示されていない。一方、本発明のトリアゾール誘導体がHSP90阻害活性を有することは文献上知られていない。

[0007] 特許文献1:国際公開第02/036075号公報

特許文献2:国際公開第03/055860号公報

特許文献3:国際公開第04/050087号公報

特許文献4:国際公開第04/056782号公報

特許文献5:国際公開第04/096212号公報

特許文献6:国際公開第04/072051号公報

特許文献7:国際公開第05/000300号公報

特許文献8:国際公開第05/041879号公報

[0008] 非特許文献1:Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. Trends Mol Med. 2002; 8(4 Suppl.): p. S55-61.

非特許文献2:Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 1994; 91(18): p. 8324-8328.

非特許文献3:Crystal structure of an Hsp90-geldanamycin complex:

targeting of a protein chaperone by an antitumor agent. Cell 1997 Apr 18; 89(2): p. 239–250.

非特許文献4: The clinical applications of heat shock protein inhibitors in cancer — present and future. Curr. Cancer Drug Targets. 2003 Oct; 3(5): p. 385–390.

非特許文献5: A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells. G. Chiosis et al., Chem. Biol. 2001 Mar; 8(3): p. 289–299.

非特許文献6: Targeting Wide-Range Oncogenic Transformation via PU24FcI, a Specific Inhibitor of Tumor Hsp90. M. Vilenchik et al., Chem. Biol., 11, p. 787–797 (2004).

非特許文献7: Adenine derived inhibitors of the molecular chaperone HSP90—SAR explained through multiple X-ray structures. D. Dy mock et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14(02), p. 325–328 (2004).

発明の開示

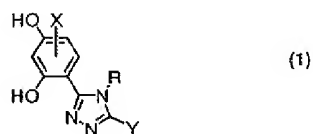
発明が解決しようとする課題

[0009] 細胞増殖に関与しているHSP90の阻害剤は上述のように癌細胞に選択的に効果を表すことが期待されており、開発が進められているものもあるが、医薬として求められる安定性や効果を十分に発揮するものは得られておらず、医薬として使用可能なHSP90阻害剤が望まれている。

課題を解決するための手段

[0010] 上記課題を解決するために、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)

[0011] [化1]

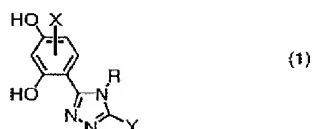


で表されるトリアゾール誘導体、そのプロドラッグ、又は、その薬理学的に許容されうる塩が、HSP90を阻害することを見出し、本発明を完成した。

[0012] すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(1)

[0013] [化2]



[0014] [式中、Nは窒素原子を示し、Xは、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素環若しくは複素環アリール基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニルアミノ基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基、置換基を有していてもよいスルファモイルアミノ基、置換基を有していてもよいホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、又は置換基を有していてもよいシリル基を示し、Yは、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基、置換基を有してい

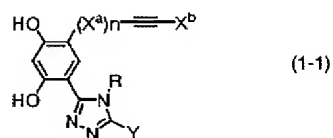
てもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニルアミノ基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基、置換基を有していてもよいスルファモイルアミノ基、置換基を有していてもよいホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、又は置換基を有していてもよいシリル基を示し、Rは、置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、又は置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基若しくはアミノ基を示す]で表されるトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

(2) 前記(1)に記載の一般式(1)において、Xの位置が、1位でトリアゾール環と結合している2, 4-ジヒドロキシフェニル基の5位である、前記(1)に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

(3) 前記(1)に記載の一般式(1)において、Xが、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、又は、ハロゲン原子である、前記(1)又は(2)に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

(4) 前記(1)に記載の一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(1-1)

[0015] [化3]



[0016] [式中、R及びYは、前記(1)に記載の一般式(1)のR及びYと同じ意味を表す。X^aは、置換基を有していてもよいメチレン基を示す。nは、0ないし3のいずれかの整数を示す。X^bは、水素原子、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、ハロゲン原子、スルファモイル基、ホルミル基、アシル基、カルボキシル基、カルバモ

イル基、又はシリル基を示す。]で表されるアセチレン誘導体である、前記(1)ないし(3)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体、又はその薬理学的に許容される塩、

(5) 前記(4)に記載の一般式(1-1)において、nが1である、前記(4)に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

(6) 前記(1)に記載の一般式(1)又は前記(4)に記載の一般式(1-1)において、Yが、メルカプト基、水酸基、置換基を有していてもよいスルホニル基、又はアルキルチオ基のいずれかである、前記(1)ないし(5)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

(7) 前記(1)に記載の一般式(1)又は前記(4)に記載の一般式(1-1)において、Yが、アルキル基上に置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、又はアリール基上に置換基を有していてもよいアリールスルホニル基である、前記(1)ないし(6)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

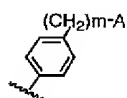
(8) 前記(1)に記載の一般式(1)又は前記(4)に記載の一般式(1-1)において、Yがメルカプト基である、前記(1)ないし(6)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

(9) 前記(1)に記載の一般式(1)又は前記(4)に記載の一般式(1-1)において、Yが水酸基である、前記(1)ないし(6)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

(10) 前記(1)に記載の一般式(1)又は前記(4)に記載の一般式(1-1)において、Rが置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基である、前記(1)ないし(9)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、

(11) 前記(1)に記載の一般式(1)において、Rが下記一般式(2)

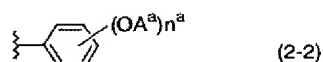
[0017] [化4]



(2)

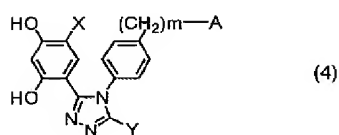
- [0018] [式中、mは0ないし5のいずれかの整数を表す。Aは置換基を有していてもよい、環状若しくは非環状のアミノ基、アシルアミノ基、又は、スルホニルアミノ基を示す。]
 で表される、前記(1)ないし(10)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、
 (12) 前記(11)に記載の一般式(2)において、mが0又は1であり、Aが環状アミノ基である、前記(11)に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、
 (13) 前記(1)に記載の一般式(1)又は前記(4)に記載の一般式(1-1)において、Rが下記一般式(2-2)

[0019] [化5]



- [0020] [式中、n^aは1ないし5のいずれかの整数を表す。A^aは、置換基を有していてもよく、n^aが2ないし5の場合は隣接する置換基同士で環を形成してもよい、炭素数1ないし6のアルキル基を示す。]で表される、前記(1)ないし(10)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、
 (14) 前記(1)に記載の一般式(1)又は前記(4)に記載の一般式(1-1)において、Rが置換基を有していてもよいアルキル基である、前記(1)ないし(9)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩、
 (15) 前記(1)に記載の一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(4)

[0021] [化6]

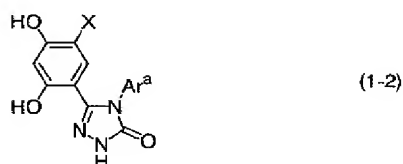


- [0022] [式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。Yは、メルカプト基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、又は水酸基を示す。mは0又は1を示す。Aは環状アミノ基を示す。]で表される前記(1)ないし(12)のいずれか1項に

記載のトリアゾール誘導体、又はその薬理学的に許容される塩、

(16) 前記(1)に記載の一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(1-2)

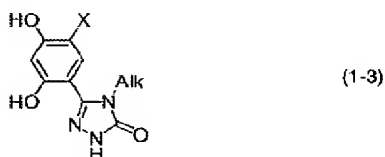
[0023] [化7]



[0024] [式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。Ar^aは、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、又は、3, 4-メチレンジオキシフェニル基を示す。]で表される前記(1)ないし(10)、(15)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体、又はその薬理学的に許容される塩、

(17) 前記(1)に記載の一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(1-3)

[0025] [化8]



[0026] [式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。Alkは置換基を有していてもよいアルキル基を示す。]で表される1)ないし(10)及び(14)のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体、又はその薬理学的に許容される塩、

(18)

4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 3-ジオール (SH-a01)、

4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-

フェニル]－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル}－ベンゼン－1, 3－ジオール (SH－a02)、

4－[4－(4－ブロモ－フェニル)－5－メルカプト－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル]－6－イソプロピル－ベンゼン－1, 3－ジオール (SH－a03)、

4－{5－ヒドロキシ－4－[4－(モルホリン－4－イル)－フェニル]－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル}－6－イソプロピル－ベンゼン－1, 3－ジオール (OH－a01)、

4－{5－ヒドロキシ－4－[4－(モルホリン－4－イルメチル)－フェニル]－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル}－6－イソプロピル－ベンゼン－1, 3－ジオール (OH－a02)、

5－[5－(ブチン－2－イル)－2, 4－ジヒドロキシ－フェニル]－4－[4－(モルホリン－4－イルメチル)－フェニル]－2, 4－ジヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾール－3－オン (OH－c02)、

4－(ブチン－2－イル)－6－{5－メルカプト－4－[4－(モルホリン－4－イルメチル)－フェニル]－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル}－ベンゼン－1, 3－ジオール (SH－c02)、

4－ブロモ－6－{5－メルカプト－4－[4－(モルホリン－4－イル)－フェニル]－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル}－ベンゼン－1, 3－ジオール (SH－d01)

4－イソプロピル－6－{5－メタンスルホニル－4－[4－(モルホリン－4－イルメチル)－フェニル]－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル}－ベンゼン－1, 3－ジオール (SFN－a02)

4－イソプロピル－6－[5－メチルスルフィニル－4－(4－メトキシ－フェニル)－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル]－ベンゼン－1, 3－ジオール (SFX－a08)、

4－イソプロピル－6－[5－メタンスルホニル－4－(4－メトキシ－フェニル)－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル]－ベンゼン－1, 3－ジオール (SFN－a08)、

5－[2, 4－ジヒドロキシ－5－(プロピン－2－ニル)－フェニル]－4－[4－(モルホリン－4－イルメチル)－フェニル]－2, 4－ジヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾール－3－オン (OH－e02)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a08)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-メトキシ-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a09)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a10)、

4-[ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル]-5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a11)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[2-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-5-イル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a17)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a13)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-イソプロピル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a21)、

4-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN2-a08)、

4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-(3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN3-a08)、及び

N-[5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-メタンスルホンアミド(N1-a08)、

からなる群から選択される、前記(1)に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学

的に許容される塩、

(19) 前記(1)ないし前記(18)のいずれか一項に記載のトリアゾール誘導体のプロドラッグ、又はそのプロドラッグの薬理学的に許容される塩、

(20) 前記(1)ないし前記(18)のいずれか一項に記載のトリアゾール誘導体のプロドラッグ、又はそのプロドラッグの薬理学的に許容される塩を有効成分とする、医薬。

(21) 前記(1)ないし前記(18)のいずれか一項に記載のトリアゾール誘導体、そのプロドラッグ、又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分とする、HSP90阻害剤、

(22) 前記(1)ないし前記(18)のいずれか一項に記載のトリアゾール誘導体、そのプロドラッグ、又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分とする、抗癌剤、に関する。

発明の効果

[0027] 本発明により、優れたHSP90阻害活性を有する化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する薬剤組成物、特に癌治療剤を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0028] 以下に本発明の詳細を述べる。

[0029] 本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。

[0030] 本発明において、アルキル基とは、特に記載しない場合は炭素数1～20、好ましくは炭素数1～8の鎖状、分岐状、又は、環状アルキル基を示す。鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。分岐状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アダマンチル基等が挙げられる。

[0031] 本発明において、アルケニル基とは、いずれか1カ所以上に炭素-炭素二重結合を有する、炭素数2～20、好ましくは炭素数2～8の鎖状、分岐状、又は環状アルケ

ニル基を示す。鎖状アルケニル基としては、例えば、エテニル基、1-プロペニル基、又は、1-ブテニル基等の1-アルケニル基、2-ブテニル基、又は、2-ペンテニル基等の2-アルケニル基等が挙げられる。分岐状アルケニル基としては、例えば、イソプロペニル基、3-メチル-1-ブテニル基、又は、ゲラニル基等が挙げられる。

[0032] 本発明において、アルキニル基とは、いずれか1カ所以上に炭素-炭素三重結合を有する、炭素数2~20、好ましくは炭素数2~8のアルキニル基を示す。例えば、エチニル基、1-プロピニル基、3, 3-ジメチル-1-ブチニル基等の1-アルキニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-フェニル-2-プロピニル基、4, 4-ジメチル-2-ペンチニル基、3-トリメチルシリル-2-プロピニル基等の2-アルキニル基等が挙げられる。

[0033] 本発明において、炭素環アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。複素環アリール基としては、例えば、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、キナゾリル基、ナフチリジニル基、フリル基、ピロリル基、インドリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基等が挙げられる。

[0034] 本発明において、置換基を有していてもよい、と記載した場合の置換基としては、例えば、水素原子、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環若しくは複素環アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、スルファモイル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換若しくは無置換アミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、ホルミル基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、又はシリル基等が挙げられる。芳香環上の置換位置は、オルト位でも、メタ位でも、パラ位でもよい。

[0035] 本発明において、アルキルチオ基としては炭素数1~8のアルキルチオ基を示し、例えば、メチルチオ基、イソプロピルチオ基、ベンジルチオ基等が挙げられる。アリールチオ基としては、例えば、フェニルチオ基、ナフチルチオ基、ピリジルチオ基等が

挙げられる。アルキルスルフィニル基としては炭素数1～8のアルキルスルフィニル基を示し、例えば、メチルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ベンジルスルフィニル基等が挙げられる。アリールスルフィニル基としては、例えば、フェニルスルフィニル基、ナフチルスルフィニル基、ピリジルスルフィニル基等が挙げられる。置換基を有していてもよいスルホニル基としては例えば、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、アリールスルホニル基等が挙げられる。アルキルスルホニル基としては炭素数1～8のアルキルスルホニル基を示し、例えば、メチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ベンジルスルホニル基等が挙げられる。アリールスルホニル基としては、例えば、フェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基、ピリジルスルホニル基等が挙げられる。スルファモイル基としては、例えば、ジメチルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基等が挙げられる。

[0036] 本発明において、アルコキシル基としては炭素数1～8のアルコキシル基を示し、例えば、メキシル基、イソプロポキシル基、ベンジルオキシ基等が挙げられる。アリールオキシ基としては、例えば、フェノキシル基、ナフチルオキシ基、ピリジルオキシ基等が挙げられる。アシルオキシ基としては炭素数1～8のアシルオキシ基を示し、例えば、アセトキシル基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。アルコキシカルボニルオキシ基としては炭素数1～8のアルコキシカルボニルオキシ基を示し、例えば、メキシカルボニルオキシ基、トリフロロメキシカルボニル基等が挙げられる。カルバモイルオキシ基としては、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ基、フェニルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

[0037] 本発明において、アミノ基としては、例えば、無置換アミノ基、ジメチルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジニル基、4-メチルピペラジーン-1-イル基、フェニルアミノ基等が挙げられる。アシルアミノ基としては、例えば、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノ基としては、例えば、メキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。ウレイド基としては、例えば、トリメチルウレイド基、1-メチル-3-フェニル-ウレイド基等が挙げられる。スルホニルアミノ基としては、例えば、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基等が挙げられる。スルファモイルアミノ基として

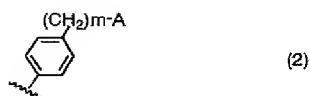
は、例えば、ジメチルスルファモイルアミノ基等が挙げられる。

[0038] 本発明において、アシル基としては、例えば、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ピリジンカルボニル基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、例えば、メキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。カルバモイル基としては、例えば、ジメチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基等が挙げられる。

[0039] 本発明において、シリル基としては、例えば、トリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等が挙げられる。

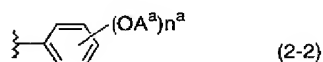
[0040] 本発明においてRとしては、置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、又は、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、置換若しくは無置換アミノ基が挙げられる。Rで表される置換基を有していてもよい炭素環アリール基としては、例えば、フェニル基、ブロモフェニル基、アミノフェニル基、メチルフェニル基、下記一般式(2)で表される基

[0041] [化9]



[式中、mは0ないし5のいずれかの整数を表す。Aは置換基を有していてもよい、環状若しくは非環状のアミノ基、アシルアミノ基、又は、スルホニルアミノ基を示す。]、及び下記一般式(2-2)で表される基

[0042] [化10]



[式中、n^aは1ないし5のいずれかの整数を表す。A^aは、置換基を有していてもよく、n^aが2ないし5の場合は隣接する置換基同士で環を形成してもよい、炭素数1ないし6のアルキル基を示す。]等が挙げられる。

[0043] 一般式(2)で表される置換基中、mとしては、0又は1が特に好ましい。Aとしてはアミノ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基等が挙げられる。アミノ基としては環状アミ

ノ基、非環状アミノ基、又は芳香族アミノ基が挙げられ、環状アミノ基としては例えばモルホリノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、4-メチルピペラジニン-1-イル基、ピロリジニル基等が、非環状アミノ基としては例えばジメチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、2-メトキシエチルアミノ基等が、芳香族アミノ基としては例えばフェニルアミノ基等が、アシルアミノ基としては例えばアセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等が、スルホニルアミノ基としては例えばメタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基等がそれぞれ挙げられ、中でも、モルホリノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、4-メチルピペラジニン-1-イル基、ピロリジニル基等の環状アミノ基が特に好ましい。

[0044] 一般式(2)で表される置換基としては、4-(モルホリン-4-イル)-フェニル基、及び、4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル基、及び、4-(4-メチルーピペラジニン-1-イルメチル)-フェニル基が特に好ましい。

[0045] 一般式(2-2)で表される置換基中、 n^a としては、1及び2が好ましい。 A^a としては、メチル基、エチル基、メチレン基等が挙げられ、中でもメチル基が特に好ましい。一般式(2-2)で表されるアルコキシフェニル基としては、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基が好ましく、中でも4-メトキシフェニル基が特に好ましい。

[0046] Rで表される複素環アリール基としては、例えば、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、キナゾリル基、ナフチリジニル基、フリル基、ピロリル基、インドリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基等が挙げられ、なかでも、ピリジル基、ピリミジニル基が好ましい。置換基を有する複素環アリール基としては、例えば、2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イル基等が挙げられる。

[0047] Rで表されるアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の鎖状アルキル基、イソプロピル基、2-メチルプロピル基、tert-ブチル基等の分岐状アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の環状アルキル基が挙げられる。Rで表される置換基を有してもよいアルキル基の置換基としては、水酸基、メトキシ基、エトキシ基等の鎖状アルコキシル

基、テトラヒドロフリル基等の環状アルコキシル基、モルホリノ基等のアミノ基、2-オキソ-ピロリジン-1-イル基等の環状アシルアミノ基等が挙げられる。Rで表されるアルキル基としては、なかでも、イソプロピル基が特に好ましい。

[0048] Rで表されるアミノ基としては、例えば、ジメチルアミノ基等の鎖状アミノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基等の環状アミノ基が挙げられ、なかでもピペリジノ基等の環状アミノ基が好ましい。

[0049] 本発明において、Rで表される置換基としては、置換基を有していてもよい炭素環及び複素環アリール基、及び、置換基を有してもよいアルキル基が好ましい。なかでも、一般式(2)及び一般式(2-2)で表される置換基を有していてもよい炭素環アリール基、及び、置換基を有してもよいアルキル基が好ましく、4-メトキシフェニル基、4-(モルホリン-4-イル)-フェニル基、及び、4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル基、4-(4-メチルーピペラジン-1-イルメチル)-フェニル基、及び、イソプロピル基が、特に好ましい。

[0050] 本発明においてYで表される置換基としては、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいスルホニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、スルファモイル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換若しくは無置換アミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、ホルミル基、アシル基、又はシリル基が挙げられる。

[0051] Yで表される置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基としては、例えば、3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル基、3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル基、ピリジン-3-イル-メタンスルホニル基、ジメチルカルバモイルメチル基、テトラヒドロ-ピラン-2-イル-メタンスルホニル基、2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタンスルホニル基等が挙げられ、なかでも、3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル基、3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル基が好ましい。

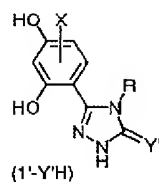
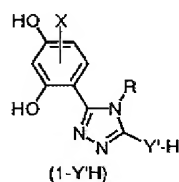
Yで表されるスルホニルアミノ基としては、例えば、メタンスルホニルアミノ基、エタン

スルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基等が挙げられ、なかでも、メタンスルホニルアミノ基が好ましい。

[0052] 本発明において、Yで表される置換基としては、水酸基、メルカプト基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、又はスルホニルアミノ基が好ましく、なかでも水酸基が特に好ましい。

[0053] 一般式(1)で表される化合物中、Yで表される置換基が $Y'-H$ (Y' はS:硫黄原子、O:酸素原子、又はN:窒素原子を示し、Hは水素原子を示す)である一般式(1- $Y'H$)の化合物は、一般式(1'- $Y'H$)のように記載されることが多い。(1- $Y'H$)と(1'- $Y'H$)は互変異性体であり、同一化合物である。

[0054] [化11]



[0055] 前記一般式(1)においてXは、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、スルファモイル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換若しくは無置換アミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、ホルミル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、又はシリル基をとることができる。

[0056] Xで表される、置換基を有していてもよいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、シクロプロピル基、N, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジメチルアミノエチル基、モルホリニルメチル基、ピペリジニルメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒ

ドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基、メキシエチル基、メキシメチル基、ベンジル基、2-フェニルエチル基、ピリジルメチル基等が挙げられ、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、及び、2, 2-ジメチルプロピル基が好ましい。

[0057] Xで表されるアシル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等が挙げられ、なかでも、アセチル基が好ましい。

[0058] Xで表されるカルバモイル基としては、ジメチルカルバモイル基、1-ピペリジンカルボニル基、4-モルホリンカルボニル基等が挙げられ、中でもジメチルカルバモイル基が好ましい。

[0059] Xで表される、置換基を有していてもよいアルケニル基としては1-アルケニル基、2-アルケニル基等が挙げられ、1-アルケニル基としては例えば、エテニル基、イソプロペニル基、3-ヒドロキシ-1-プロペニル基、2-アセチル-エテニル基、2-フェニル-エテニル基等が、2-アルケニル基としては例えば、アリル基、2-ブテニル基等が挙げられる。

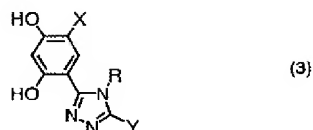
[0060] Xで表される、置換基を有していてもよいアルキニル基としては、1-アルキニル基、2-アルキニル基等が挙げられ、1-アルキニル基としては例えば、エチニル基、3, 3-ジメチル-1-ブチニル基、2-フェニル-エチニル基、2-トリメチルシリル-1-エチニル基等が、2-アルキニル基としては例えば、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-フェニル-2-プロピニル基、4, 4-ジメチル-2-ペンチニル基、3-トリメチルシリル-2-プロピニル基等が挙げられ、2-プロピニル基、及び、2-ブチニル基が好ましい。

[0061] Xで表される、置換基を有していてもよい炭素環アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、クロロフェニル基、メキシフェニル基等が挙げられる。

[0062] Xで表される、置換基を有していてもよい複素環芳香族置換基としては、例えば、ピリジル基、キノリル基、ピリミジニル基、フリル基等が挙げられる。

[0063] 2, 4-ジヒドロキシフェニル基上のXの位置は、3、5、6位の何れでもよく、モノ置換、ジ置換、トリ置換のいずれでもよい。例えば、2, 4-ジヒドロキシフェニル基の5位にXが置換しているものは下記一般式(3)で表される5-モノ置換体を意味する。

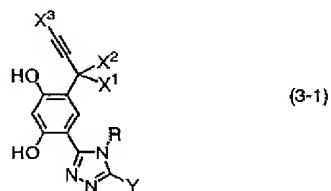
[0064] [化12]



[0065] [式中、X、R、及びYは、前記一般式(1)記載のX、R、及びYに等しい。]

[0066] 一般式(1-1)で表される化合物としては、例えば、下記一般式(3-1)

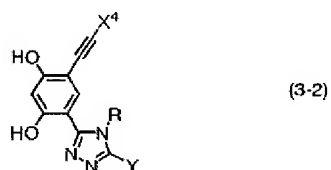
[0067] [化13]



[0068] [式中、R、及びYは、上記一般式(1)記載のR、及びYに等しい。X¹、X²、及びX³は、各々独立して、上記一般式(1)記載のXと同じ意味を表す]で表される化合物、又は、

[0069] 下記一般式(3-2)

[0070] [化14]



[0071] [式中、R、及びYは、上記一般式(1)記載のR、及びYに等しい。X⁴は、上記一般式(1)記載のXと同じ意味を表す]で表される化合物が挙げられる。

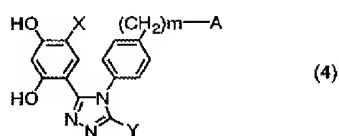
[0072] 上記一般式(3-1)及び一般式(3-2)においてX¹、及びX²は同一でも異なってもよく、水素原子、メチル基、又は1-プロピニル基が好ましい。X³、及びX⁴としては、水素原子又はメチル基が好ましい。

[0073] 上記一般式(1)記載のXで表される置換基としては、塩素原子、エチル基、イソプロ

ピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基が特に好ましい。

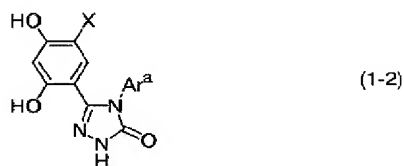
[0074] 一般式(1)で表される化合物としては、なかでも、下記一般式(4)

[0075] [化15]



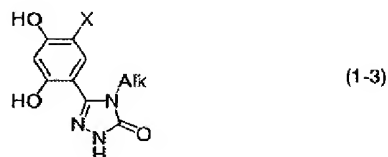
[0076] [式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。Yは、メルカプト基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、又は水酸基を示す。mは0又は1を示す。Aは環状アミノ基を示す。]で表される化合物、下記一般式(1-2)

[0077] [化16]



[0078] [式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。Araは、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、又は、3, 4-メチレンジオキシフェニル基を示す。]で表される化合物、及び、下記一般式(1-3)

[0079] [化17]



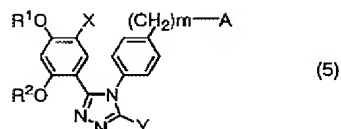
[0080] [式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチル

ルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。Alkは置換基を有していてもよいアルキル基を示す。]で表される化合物が好ましい。

[0081] 一般式(1)で示される化合物の具体例は表1～表3-2に示す通りである。

[0082] 本発明のプロドラッグとしては、例えば下記一般式(5)

[0083] [化18]



[0084] [上記式中、 R^1 、及び R^2 は、生体内で $O-R^1$ 結合及び $O-R^2$ 結合が解離して水酸基を遊離し易い置換基を示す。 R^1 、及び R^2 の何れか一方は水素原子でもよい。]で表される化合物が挙げられる。 R^1 、及び R^2 としては、例えば、アセチル基、トリフロロアセチル基等のアシル基、ジメチルカルバモイル基等のカルバモイル基、メキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、 $(MeO)_2P(=O)-$ 等のホスホリル基、メキシメチル基等のアルコキシメチル基等が挙げられる。

[0085] 本発明のトリアゾール誘導体は、酸、又は塩基と塩を形成する場合もあり、本発明は一般式(1)で表される化合物の塩を有効成分とするHSP90阻害剤及び癌治療薬も含有する。酸との塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩や、トリフロロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩を挙げることができる。塩基との塩としては、例えばナトリウム塩等を挙げることができる。これらの塩は、定法によって製造することができ、具体例としては例えば、以下の化合物等を挙げることができる。

[0086] 4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール (OH-a01)塩酸塩、

4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール(OH-a02)塩酸塩、

5-[5-(ブチン-2-イル)-2, 4-ジヒドロキシ-フェニル]-4-[4-(モルホ

リン-4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-c02)塩酸塩、

5-[2,4-ジヒドロキシ-5-(プロピン-2-ニル)-フェニル]-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-e02)塩酸塩、

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a13) 2塩酸塩、

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[2-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-5-イル)]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a17)塩酸塩、

4-イソプロピル-6-{5-メタンスルホニル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN-a02)塩酸塩、

4-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN2-a08)塩酸塩、

4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-(3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN3-a08)塩酸塩、

4-(ブチン-2-イル)-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール トリフロロ酢酸塩(SH-c02-TF)、

4-イソプロピル-6-{5-メチルスルファニル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール トリフロロ酢酸塩(SMe-a02-TF)、

4-イソプロピル-6-{5-メチルスルフィニル-4-[4-(モルホリン-4-オキシド-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン

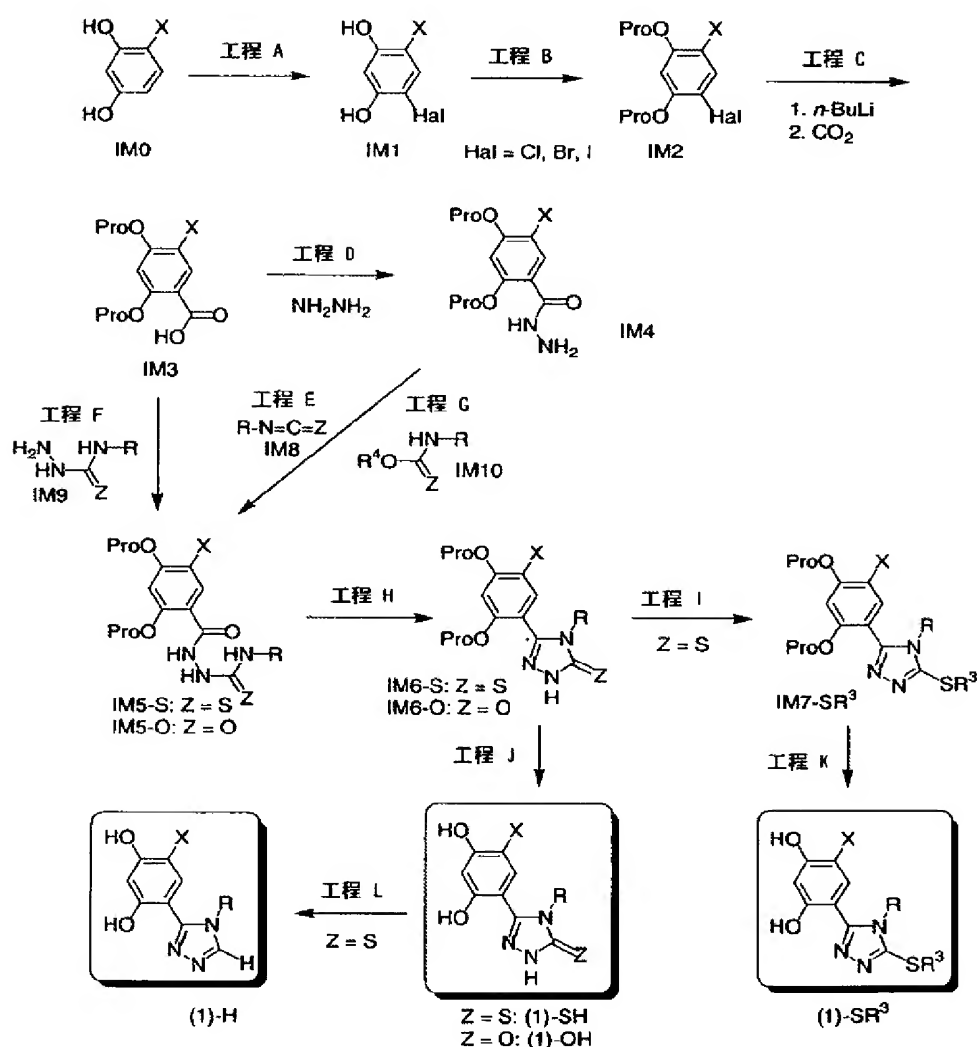
ン-1, 3-ジオール トリフロロ酢酸塩(SFX-a07-TF)、及び

4-ブロモ-6-{5-メチルスルファニル-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 3-ジオール トリフロロ酢酸塩(SMe-d01-TF)。

[0087] 本発明の化合物は、例えば以下のように製造することができる。

[0088] [化19]

スキーム(1)



[0089] スキーム(1)中、X及びRは、一般式(1)のX及びRと同じ意味を表す。Halはハロゲン原子を表す。Proは、水酸基の保護基を表す。Zは酸素原子若しくは硫黄原子を表す。

表す。 R^3 は、アルキル基を表す。 R^4 は、アルキル基若しくはアリール基を表す。以下に各工程を説明する。

- [0090] 工程A:一般式(IM0)で表されるレゾルシノール誘導体をハロゲン化する工程である。ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられ、中でも、臭素原子が好ましい。ハロゲン原子が臭素原子の場合、臭素化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド、臭素等が挙げられ、中でも、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミドが好ましい。本工程は、ハロゲン化剤としてベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミドを用い、ハロゲン系溶媒中、0℃から50℃の温度で実施するのが好ましい。
- [0091] 工程B:一般式(IM1)で表されるレゾルシノール誘導体の水酸基を保護する工程である。本工程で使用できる保護基Proとしては、例えば、アルコキシメチル基、置換又は無置換ベンジル基、シリル基等が挙げられる。なかでも、メキシメチル基、ベンジルオキシメチル基等のアルコキシメチル基が好ましく、メキシメチル基が特に好ましい。Proがメキシメチル基の場合、例えば、メキシメチル化剤としてメキシメチルクロリドを用い、ハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、又は、エーテル系溶媒等の溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、又は、炭酸カリウム等の塩基共存下、-20℃から60℃の温度で実施できる。
- [0092] 工程C:一般式(IM2)で表されるハロゲン置換レゾルシノール誘導体のハロゲン原子をリチウム等の金属原子と交換し、次いでカルボキシル基に変換する工程である。例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒中、n-ブチルリチウムを用い、-100℃から0℃、好ましくは-60℃から-30℃の温度でハロゲン-リチウム交換反応を行い、次いでドライアイスを加え、-80℃から50℃の温度で反応させることにより実施できる。
- [0093] 工程D:一般式(IM3)で表されるカルボン酸誘導体とヒドラジンを反応させることにより、一般式(IM4)で表されるアシルヒドラジド誘導体を合成する工程である。本工程は、例えば、カルボニルジイミダゾール等を用い、テトラヒドロフラン溶液中、必要に応じベンジルブロミド等を添加し1-アシル-3-ベンジレイミダゾリウム塩とした後に

、ヒドラジンと反応させることにより実施できる。或いは、縮合剤としてジシクロヘキシルカーボジイミド、又は、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミド等のカーボジイミドを用い、必要に応じ1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化剤の共存下、ジメチルホルムアミド等の溶媒中でヒドラジンと反応させることにより実施できる。

[0094] 一般式(IM5-S)、及び一般式(IM5-O)で表される化合物は、一般式(IM4)で表されるアシルヒドラジド誘導体から工程Eにより合成するか、又は、一般式(IM3)で表されるカルボン酸誘導体から工程Fにより合成することができる。

[0095] 工程E:一般式(IM4)で表されるアシルヒドラジド誘導体と一般式(IM8、Z=硫黄原子)で表されるイソチオシアネート誘導体又は一般式(IM8、Z=酸素原子)で表されるイソシアネート誘導体とを反応させることにより、一般式(IM5-S)、又は一般式(IM5-O)で表される誘導体を合成する工程である。本工程は、例えば、エタノール、tert-ブタノール、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、アシルヒドラジド誘導体とイソチオシアネート、又は、イソシアネートとを、0℃から150℃、好ましくは50℃から100℃の温度で反応させることにより実施できる。

[0096] 工程F:一般式(IM3)で表されるカルボン酸誘導体と一般式(IM9)で表される化合物とを反応させることにより、一般式(IM5)で表される誘導体を合成する工程である。本工程は、例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はN-メチルピロリドン等の溶媒中、縮合剤として例えば、ジシクロヘキシルカーボジイミド、又は、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミド等のカーボジイミドを用い、必要に応じ1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化剤の共存下、-20℃から50℃、好ましくは0℃から30℃の温度で反応させることにより実施できる。

[0097] 一般式(IM6-S)又は一般式(IM6-O)で表される化合物は、一般式(IM4)で表されるアシルヒドラジド誘導体から工程Gにより合成するか、又は、一般式(IM5-S)又は一般式(IM5-O)で表される化合物から工程Hにより合成することができる。

[0098] 工程G:一般式(IM4)で表されるアシルヒドラジド誘導体と一般式(IM10)で表されるチオカーバメート誘導体又はカーバメート誘導体とを反応させることにより、一般式(IM5-S)、又は一般式(IM5-O)で表される誘導体を合成する工程である。本工

程は、例えば、エタノール、tert-ブタノール、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、アシルヒドРАЗド誘導体と、一般式(IM10)で表されるチオカーバメート誘導体若しくはカーバメート誘導体とを、0℃から150℃、好ましくは50℃から100℃で反応させることにより実施できる。

[0099] 工程H:一般式(IM5-S)又は一般式(IM5-O)で表される化合物の閉環反応により、一般式(IM6-S)又は一般式(IM6-O)で表されるトリアゾール誘導体を合成する工程である。本工程は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下、水、エタノール等の溶媒中、20℃から150℃、好ましくは70℃から120℃の温度で反応させることにより実施できる。

[0100] 工程I:一般式(IM6-S)で表されるトリアゾールチオン誘導体をアルキル化剤を用いてアルキル化することにより、一般式(IM7-SR3)で表されるアルキルスルファニルトリアゾール誘導体を合成する工程である。アルキル化剤としては、ヨウ化メチル等のアルキルハライド、スルホン酸アルキルエステル等が挙げられる。本工程は、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、又は、トルエン等の炭化水素系溶媒等の溶媒中、一般式(IM6-S)で表されるトリアゾールチオン誘導体とヨウ化メチル等のアルキルハライドとを反応させることにより実施できる。

[0101] 工程J、及び工程K:一般式(IM6-S)、(IM6-O)、又は(IM7-SR3)で表される水酸基が保護された化合物の、水酸基の保護基を脱保護し、一般式(1)-SH、(1)-OH、又は(1)-SR3、で表されるベンゼン1,3-ジオール誘導体を製造する工程である。水酸基の保護基がメトキシメチル基の場合、酸性条件下で工程を実施することができる。酸触媒としては、塩酸、硫酸等の無機酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフロロスルホン酸等のスルホン酸、酢酸、トリフロロ酢酸等のカルボン酸、ピリジニウムパラトルエンスルホネート等の強酸-弱塩基塩等、その他、メトキシメチル基を脱保護できることが知られている触媒で保護基以外の部分に影響を与えない触媒であれば、何でも使用できる。保護基がメトキシメチル基の場合、例えば、酸触媒として0.5-5.0規定塩酸を用い、水とエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン等の混合溶媒中、10℃から40℃の温度で、3時間から3日間の反応時間で実施

するのが好ましい。

- [0102] 工程Eで用いられるイソシアネート誘導体(IM8:Z=酸素原子)は、例えばAngew. Chem. Int. Ed. Engl. 26, 894(1987)に記載の方法に準じて合成することができる。
- [0103] 工程Eで用いられるイソチオシアネート誘導体(IM8:Z=硫黄原子)は、例えばWO9921845に記載の方法に準じて合成することができる。
- [0104] 工程Fで用いられる誘導体(IM9)及び工程Gで用いられるカーバメート誘導体(IM10)は、例えばChem. Pharm. Bull. 48(12)1935-1946(2000)に記載の方法に準じて合成することができる。
- [0105] 本発明のトリアゾール誘導体、そのプロドラッグ、又はその製薬上許容し得る塩を制癌剤として使用する場合は、単独又は担体、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤、コーティング剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、矯味剤、着香剤、希釈剤、溶解補助剤等の製薬上許容し得る添加剤と混合して粉剤、顆粒剤、錠剤、カプレット剤、カプセル剤、注射剤、座剤、軟膏剤等の製剤形態で、経口又は非経口的(全身投与、局所投与等)に安全に投与される。製剤中の本発明のトリアゾール誘導体、そのプロドラッグ、又は製薬上許容し得る塩の含量は、製剤により種々異なるが、通常0.1~100重量%であることが好ましい。投与量は投与経路、患者の年齢並びに予防又は治療すべき実際の症状等により異なるが、例えば成人に経口投与する場合、有効成分として1日0.01mg~2000mg、好ましくは0.1mg~1000mgとすることができ、1日1回又は数回に分けて投与できる。
- [0106] 本発明のトリアゾール誘導体、そのプロドラッグ、及びその薬理学的に許容される塩は、HSP90阻害作用を有し、癌治療剤として有用である。

実施例

- [0107] 次に本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら制限されるものではない。また、本発明の化合物の有効性を示す本発明の代表的な化合物の薬理試験結果を、表4-1~6-4に示す。

実施例化合物のLC/MS測定条件は次のとおりである。

1)

機種:島津 LCMS-QP8000アルファ

カラム:Inertsil ODS-III、2.1mm i. d. x100mm、

移動相A:アセトニトリル／ギ酸 (99.9／0.1)

移動相B:水／ギ酸 (99.9／0.1)

グラジエント:時間(分) 0.0 5.5 5.51 10.0

A濃度 a 100 a a

流速:0.3mL／分

測定条件1)a=20; 測定条件2)a=5

2)

機種:島津 LCMS-2010A

カラム:Inertsil ODS-III、2.1mm i. d. x100mm、

移動相A:アセトニトリル／ギ酸 (99.9／0.1)

移動相B:水／ギ酸 (99.9／0.1)

グラジエント:時間(分) 0.0 5.5 6.5 6.51 10.0

A濃度 a 90 90 a a

流速:0.3mL／分

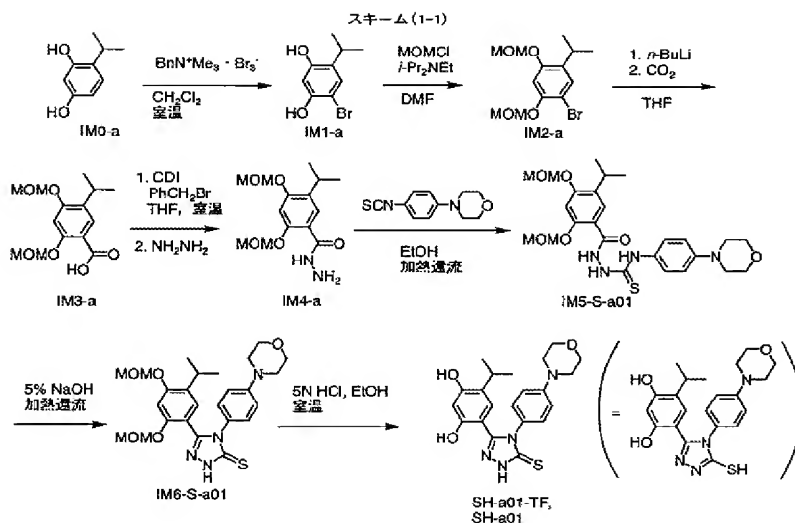
測定条件3)a=20; 測定条件4)a=5; 測定条件5)a=40; 測定条件 6) a=

0;測定条件7)a=60.

[0108] 実施例1-1

4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]
-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 3-ジオール(SH-a01
)、及び、そのトリフロロ酢酸塩(SH-a01-TF)の製造

[0109] [化20]



[0110] 第一工程 4-ブロモ-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール(IM1-a)の製造

500mLの三頸フラスコに4-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール(IM0-a: 9.13g、60mmol)及びベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド(24.6g、63mmol)、塩化メチレン250mLを入れ、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水で2回、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(IM1-a: 10.5g、76%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):229, 231 $[M+H]^+$;保持時間:5.68分。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz、 CDCl_3 、TMS)ppm:7.21(1H, s)、6.48(1H, s)、5.33(1H, s)、4.87(1H, s)、3.10(1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$)、1.22(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$)。

原料化合物である4-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール(IM0-a)は、WO 04/072051(特許文献6)に記載の方法で合成した。

[0111] 第二工程 1-ブロモ-5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシ-ベンゼン(IM2-a)の製造

100mLナス型フラスコに、4-ブロモ-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオ

ール(IM1-a: 10.5g, 45.5mmol)、ジメチルホルムアミド(50mL)、エチルジイソプロピルアミン(39.6mL, 227mmol)を入れ、溶液を0℃まで冷却し、メキシメチルクロリド(17.3mL, 227mmol)を加えた後、ゆっくり室温に戻し12時間攪拌した後、液温を50℃まで上昇させ、更に6時間半攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で4回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(IM2-a: 12.1g, 83.1%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS): 318, 320 $[M+H]^+$; 保持時間: 7.72分。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , TMS) ppm: 7.32(1H, s)、6.93(1H, s)、5.21(2H, s)、5.18(2H, s)、3.53(3H, s)、3.49(3H, s)、3.24(1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$)、1.19(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0112] 第三工程 5-イソプロピル-2,4-ビス-メキシメキシ-安息香酸(IM3-a)の製造

300mLの三頸フラスコに1-ブロモ-5-イソプロピル-2,4-ビス-メキシメキシ-ベンゼン(IM2-a: 12.0g, 37.8mmol)、テトラヒドロフラン(150mL)を加え、-60℃まで冷却し、ノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液(24mL, 1.59M)をゆっくり加えた後、液温を-40℃とし、1時間攪拌した。反応液にドライアイスの粉末を加え、ゆっくり室温へ戻した。反応終了後、反応液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。抽出した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンで懸濁精製し、標題化合物(IM3-a: 6.6g, 62%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS): 285 $[M+H]^+$; 保持時間: 5.83分。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , TMS) ppm: 10.6(1H, brs)、8.03(1H, s)、7.27(1H, s)、5.40(2H, s)、5.27(2H, s)、3.57(3H, s)、3.50(3H, s)、3.26(1H, sept, $J=6.9\text{Hz}$)、1.23(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$)。

[0113] 第四工程 5-イソプロピル-2,4-ビス-メキシメキシ-安息香酸ヒドラジド(IM4-a)の製造

300mLナス型フラスコに5-イソプロピル-2,4-ビス-メキシメキシ-安息香

酸(IM3-a: 2.84g, 10mmol)、N、N'-カルボニルジイミダゾール(1.62g, 10mmol)及びテトラヒドロフラン100mLを加え、室温で4時間攪拌した。反応液にベンジルブロミド(1.19mL, 10mL)を加え、室温で更に4時間攪拌した後、ヒドラジーン水和物(0.63mL, 13mmol)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、反応液を大部分減圧除去し、残渣に酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(IM4-a: 2.44g, 82%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z(ESI, POS): 299[M+H]⁺; 保持時間: 4.54分。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃, TMS) ppm: 8.85(1H, brs)、8.05(1H, s)、6.93(1H, s)、5.30(2H, s)、5.24(2H, s)、3.52(3H, s)、3.50(3H, s)、3.26(1H, sept, J=6.9Hz)、1.23(6H, d, J=6.9Hz)。

- [0114] 第五工程 4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-1-(5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5-S-a01)の製造
試験管に5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ安息香酸ヒドラジド(IM4-a: 29.8mg, 0.1mmol)、4-(4-イソチオシアネート-フェニル)-モルホリン(23.4mg, 0.1mmol)及びエタノール(1mL)を加え、2時間加熱還流をした。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1-(5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5-S-a01)の粗結晶を得た。この粗結晶は特に精製することなしに、次反応に付すこととした。

LC/MS(測定条件 1): m/z(ESI, POS): 519[M+H]⁺; 保持時間: 6.54分。

- [0115] 第六工程 5-(5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ-フェニル)-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(IM6-S-a01)の製造
試験管に4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-1-(5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5-S-a01)の粗結

晶、及び、5%水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、2時間還流した。反応終了後、塩化メチレンで抽出し、有機層を合して硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(IM6-S-a01)の粗結晶を得た。この粗結晶は特に精製することなしに、次反応に付すこととした。

LC/MS(測定条件 1): m/z (ESI, NEG):499 $[M+H]^-$;保持時間:6.44分。

[0116] 第七工程

4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール(SH-a01)、及び、そのトリフロロ酢酸塩(SH-a01-TF)の製造

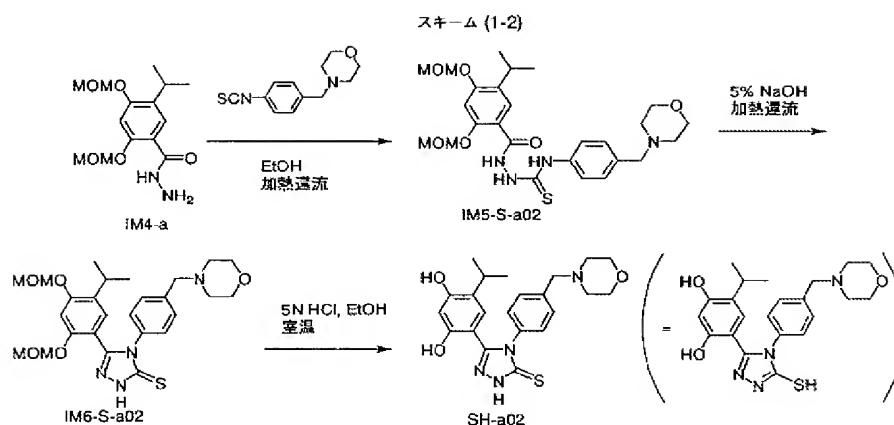
試験管に5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(IM6-S-a01)の粗結晶、及び、5.0規定塩酸水溶液(1mL)とエタノール(1mL)混合溶媒を加え、室温で一昼夜撹拌した。反応終了後、10規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、塩化メチレンで抽出し、集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を、分取HPLCにて精製し、標題化合物(SH-a01: 7.6mg, 17%:IM4-aより三工程)を得た。LC/MS(測定条件 1): m/z (ESI, POS):413 $[M+H]^+$;保持時間:5.51分。

また、分取HPLCによる精製過程で、溶媒として0.1%トリフロロ酢酸-アセトニトリル/水を用いることにより、同様にしてトリフロロ酢酸塩(SH-a01-TF)を得た。

[0117] 実施例1-2

4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール、(SH-a02)の製造

[0118] [化21]



[0119] 第一工程 4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-1-(5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5-S-a02)の製造

100mLナス型フラスコに、5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ安息香酸ヒドラジド(IM4-a: 1.99g, 6.67mmol)、4-(4-イソチオシアネート-ベンジル)-モルホリン(1.72g, 7.34mmol)及びエタノール(30mL)を加え、2時間加熱還流をした。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-1-(5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5-S-a02)を得た。この粗生成物は特に精製することなしに、次反応に付することとした。

LC/MS(測定条件3): m/z(ESI, POS): 533[M+H]⁺; 保持時間: 3.72分。

[0120] 第二工程 5-(5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ-フェニル)-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(IM6-S-a02)の製造

100mLナス型フラスコに、4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-1-(5-イソプロピル-2, 4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5-S-a02)の粗結晶、及び、5%水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、2時間還流した。反応終了後、塩化メチレンで抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(IM6-S-a02: 1.43g, 41.6%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):515 $[M+H]^+$;保持時間:3.42分。

[0121] 第三工程 4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール(SH-a02)の製造

100mLナス型フラスコに、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(IM6-S-a02)の結晶(1.43g、2.77mmol)、及び、5.0規定塩酸水溶液(15mL)とエタノール(15mL)混合溶媒を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応終了後、5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(SH-a02: 647mg、54.7%)を得た。

LC/MS(測定条件4): m/z (ESI、POS):427 $[M+H]^+$;保持時間:3.83; 1H -NMR(200MHz、DMSO- d_6 、TMS)ppm:13.9(1H、s)、9.62(1H、s)、9.43(1H、s)、7.32(2H、d、 $J=8.1$ Hz)、7.18(2H、d、 $J=8.1$ Hz)、6.80(1H、s)、6.23(1H、s)、3.62-3.52(4H、m)、3.45(2H、s)、2.94(1H、sept、 $J=6.8$ Hz)、2.40-2.25(4H、m)、0.94(6H、d、 $J=6.8$ Hz)。

[0122] 実施例1-3

4-[4-(4-ブロモフェニル)-5-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール(SH-a03)の製造

実施例1-1と同様にして、標題化合物(SH-a03)を合成した。

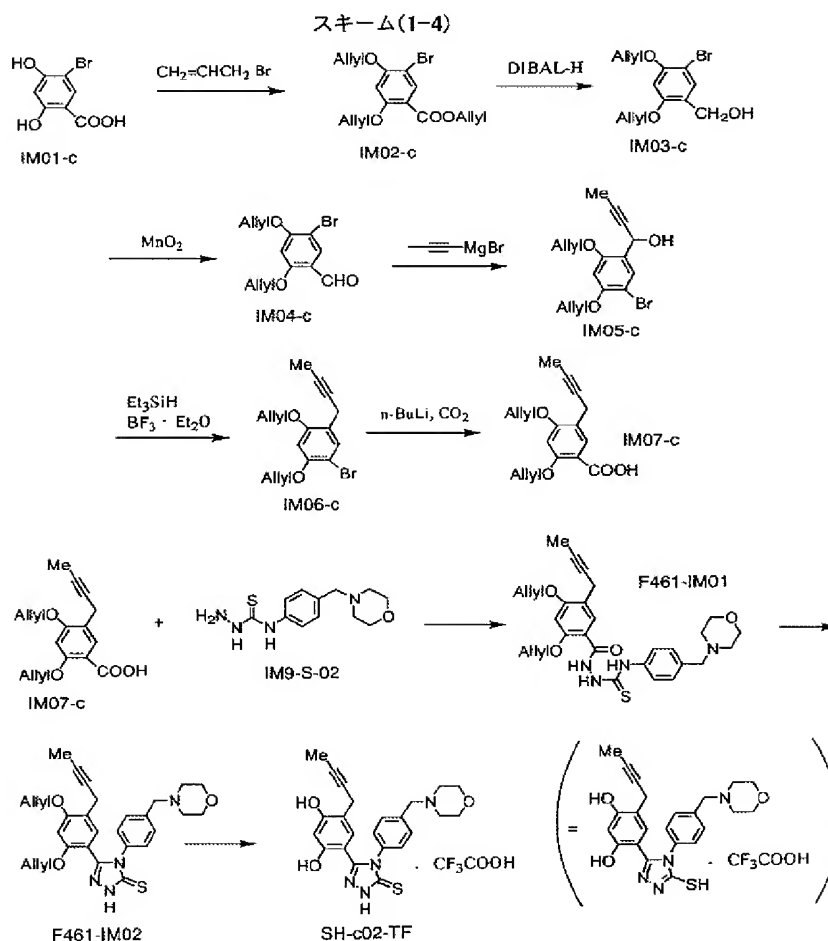
LC/MS(測定条件5): m/z (ESI、POS):406、408 $[M+H]^+$;保持時間:4.38分; 1H -NMR(200MHz、 $CDCl_3$ 、TMS)ppm:9.25(1H、s)、7.75(2H、d、 $J=8.7$ Hz)、7.26(2H、d、 $J=8.7$ Hz)、6.43(1H、s)、6.42(1H、s)、2.91(1H、sept、 $J=6.9$ Hz)、0.81(6H、d、 $J=6.9$ Hz)。

[0123] 実施例1-4

4-(ブチン-2-イル)-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール

ール トリフロロ酢酸塩 (SH-c02-TF) の製造

[0124] [化22]



[0125] 第一工程 2, 4-ビス-アリルオキシ-5-ブロモ-安息香酸 アリルエステル (IM02-c) の製造

窒素気流下、500mLのフラスコに5-ブロモ-2, 4-ジヒドロキシ-安息香酸 (IM01-c: 6.99g, 30mmol)、炭酸カリウム (16.58g, 120mmol) 及びジメチルホルムアミド (60mL) を加え、室温攪拌下、アリルブロミド (8.6mL, 100mmol) を滴下した。室温で3時間攪拌後、反応液に水 (600mL) を加え、酢酸エチル (600mL) で2回抽出した、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し標題化合物 (IM02-c: 10.4g, 98%) を得た。

LC/MS (測定条件3): m/z (ESI, POS): 355 $[M+2+H]^+$; 保持時間: 7.79

分。

- [0126] 第二工程 (2, 4-ビス-アリルオキシ-5-ブロモ-フェニル)メタノール(IM03-c)の製造

窒素気流下、300mLの3頸フラスコにIM02-c(1.41g、4mmol)、ジクロロメタン(20mL)を加え、-78度に冷却し、1.01Mのジイソブチルアルミニウムヒドライドのトルエン溶液(8.8mL)を内温が-70℃以上に上がらないように、ゆっくりと滴下した。1時間攪拌した後、メタノール(4mL)、飽和塩化アンモニウム溶液(20mL)を加えゆっくり室温へ戻し、クロロホルム(50mL)で2回抽出した(この際、界面が分離するまで2Mの塩酸を加えた)。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(IM03-c:1.07g、90%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):299[M+H]⁺;保持時間:6.3分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃、TMS)ppm:7.42(1H, s)、6.23(1H, s)、5.97-6.10(2H, m)、5.30-5.51(4H, m)、4.61(2H, s)、4.60-4.55(4H, m)。

- [0127] 第三工程 2, 4-ビス-アリルオキシ-5-ブロモ-ベンズアルデヒド(IM04-c)の製造

300mLのフラスコにIM03-c(0.55g、1.83mmol)、二酸化マンガン(5.2g、59.8mmol)及びクロロホルム(50mL)を加え、室温で72時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液と洗液を集め減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:1~2:1)で精製し、標題化合物(IM04-c:0.42g、78%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):299[M+2+H]⁺;保持時間:7.2分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃、TMS)ppm:10.29(1H, s)、8.02(1H, s)、6.43(1H, s)、6.11-6.07(2H, m)、5.54-5.34(4H, m)、4.66(4H, m)。

- [0128] 第四工程 1-(2, 4-ビス-アリルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-ブチン-2-イル-1-オール(IM05-c)の製造

窒素気流下、30mLの2頸フラスコにIM04-c(486mg、1.6mmol)及び無水テトラヒドロフラン(5mL)を加え、0度で1-プロピニルマグネシウム ブロミドの0.5Mテトラヒドロフラン溶液(8.0mL、4.0mmol)を滴下した。1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液(4mL)と飽和食塩水(10mL)を加え、エチルエーテル(20mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し粗標題化合物(IM05-c:0.55g)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):321[M+2+H-H₂O]⁺
;保持時間:6.79分。

[0129] 第五工程 1, 5-ビス-アリルオキシ-2-ブロモ-4-(ブチン-2-イル)-ベンゼン(IM06-c)の製造

窒素気流下、50mLの2頸フラスコに粗IM05-c(0.55g)を無水アセトニトリル(4mL)に溶かし、氷冷下、トリエチルシラン(0.28mL、1.76mmol)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.223mL、1.76mmol)を加え1時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム(553mg、4mmol)と水(70mL)を加え、酢酸エチル(70mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し粗標題化合物(IM06-c:0.51g)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):321[M+H]⁺
;保持時間:8.22分。

[0130] 第六工程 2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-安息香酸(IM07-c)の製造

窒素気流下、50mLの2頸フラスコに粗IM06-c(0.51g)を無水テトラヒドロフラン(6mL)に溶かし、-78度に冷却後、n-ブチルリチウムの1.59Mヘキサン溶液(1.1mL、1.76mmol)を滴下した。1時間攪拌し、ドライアイス(7g)を加えた後さらに1時間攪拌した。反応液に10%硫酸水素カリウム溶液を加えpH2.5に調整し、酢酸エチル(40mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(IM07-c:0.28g、収率62%、3工程)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):287[M+H]⁺;保持時間:6.52分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS) ppm: 10.63 (1H, brs)、8.26 (1H, s)、6.48 (1H, s)、6.14–5.98 (2H, m)、5.54–5.32 (4H, m)、4.76 (2H, m)、4.61 (2H, m)、3.46 (2H, m)、1.85 (3H, t, $J=2.6\text{Hz}$)。

- [0131] 第七工程 4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-1-[5-(ブチン-2-イル)-2, 4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル]チオセミカルバジド(F461-IM01)の製造

100mLナス型フラスコに、2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-安息香酸(IM07-c:286mg, 1mmol)、4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]チオセミカルバジド(266mg, 1mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(135mg, 1mmol)、及びジメチルホルムアミド(3mL)を加えた。反応液を0℃に冷却し、そこへ1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(230mg, 1.2mmol)のジメチルホルムアミド溶液(2mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、ゆっくり室温に戻しながら4時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(F461-IM01:307mg, 57.5%)を得た。

LC/MS (測定条件3): m/z (ESI, POS): 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 保持時間: 4.06分。

- [0132] 第八工程 5-[5-(ブチン-2-イル)-2, 4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル]-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(F461-IM02)の製造

30mLナス型フラスコに、4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-1-[5-(ブチン-2-イル)-2, 4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル]チオセミカルバジド(F461-IM01:71.3mg, 0.133mmol)、5%水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、2時間30分加熱還流した。反応終了後、塩化メチレンで抽出し、減圧濃縮した。得られた粗生成物(F461-IM02)は特に精製することなしに、次反応に付すこととした。

LC/MS (測定条件3): m/z (ESI, POS): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 保持時間: 3.85分。

- [0133] 第九工程 4-ブチン-2-イル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,

3-ジオール トリフロロ酢酸塩 (SH-c02-TF) の製造

30mLナス型フラスコに、第八工程で得られた、粗5-[5-(ブチン-2-イル)-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル]-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F461-IM02)、炭酸カリウム(110mg、0.8mmol)、トリフェニルホスフィンパラジウム(7.7mg、0.0067mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、3時間30分加熱還流した。反応終了後、1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた残渣を、分取HPLCにて精製し、標題化合物(SH-c02-TF: 10.9mg、18.7%:二工程)を得た。

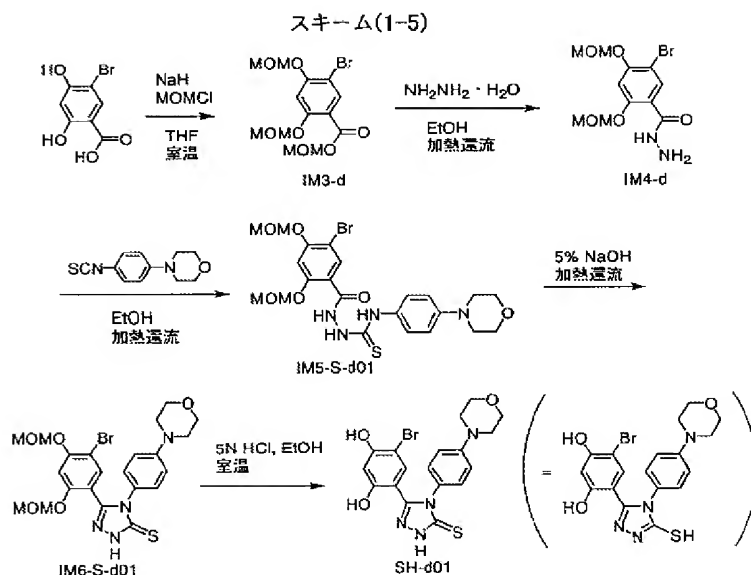
LC/MS(測定条件4):m/z(ESI、POS):437[M+H]⁺;保持時間:3.80分。

¹H-NMR(400MHz、CD₃OD、TMS)ppm:7.57(2H、d、J=8.4Hz)、7.44(2H、d、J=8.4Hz)、7.21(1H、s)、6.17(1H、s)、4.38(2H、s)、4.12-3.96(2H、br)、3.80-3.60(2H、br)、3.55-3.35(2H、br)、3.28-3.20(2H、m)、3.17-3.15(2H、br)、1.82(3H、t、J=2.4Hz)。

[0134] 実施例1-5

4-ブロモ-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール(SH-d01)の製造

[0135] [化23]



- [0136] 第一工程 5-ブロモ-2, 4-ビス-メトキシメトキシ安息香酸メトキシメチルエステル (IM3-d) の製造

500mL四頸フラスコに水素化ナトリウム(6g、150mmol)、テトラヒドロフラン(100 mL)を入れ、0℃まで冷却した。そこに、5-ブロモ-2, 4-ジヒドロキシ安息香酸一水和物(12. 6g、50mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)をゆっくり滴下し、0℃を保ちながら30分攪拌した。その後テトラヒドロフラン(30mL)で希釈したメトキシメチルクロリド(12. 4mL、165mmol)をゆっくり滴下した。滴下終了後、ゆっくり室温まで戻し、一昼夜攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(IM3-d: 6. 95g、38%)を得た。

LC/MS(測定条件3)保持時間: 6. 29分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3 、TMS)ppm: 8. 11(1H, s)、7. 03(1H, s)、5. 44(2H, s)、5. 30(2H, s)、5. 26(2H, s)、3. 55(3H, s)、3. 53(3H, s)、3. 52(3H, s)。

- [0137] 第二工程 5-ブロモ-2, 4-ビス-メトキシメトキシ安息香酸ヒドラジド(IM4-d)の製造

100mLナス型フラスコに5-ブロモ-2, 4-ビス-メトキシメトキシ安息香酸メトキシメチルエステル(IM3-d: 4. 36g、11. 9mmol)、エタノール(15mL)及びヒドラジーン一水和物(0. 96mL、29. 8mmol)を加え、70℃で27時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンで懸濁精製し、標題化合物(IM4-d: 1. 8g、46%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z(ESI、POS): 336[M+H]⁺; 保持時間: 4. 10分。

- [0138] 第三工程 4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-1-(5-ブロモ-2, 4-ビスメトキシメトキシーベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5-S-d01)の製造

50mLナス型フラスコに、5-ブロモ-2, 4-ビス-メトキシメトキシー安息香酸ヒドラジド(IM4-d : 670mg、2mmol)、4-(4-イソチオシアネート-フェニル)-モルホリン(441mg、2mmol)及びエタノール(10mL)を加え、2時間加熱還流をした。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]

]ー1ー(5ーブロモー2, 4ービスメトキシメトキシーベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5ーSーd01)の粗結晶を得た。この粗結晶は特に精製することなしに、次反応に付すこととした。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):555[M+H]⁺;保持時間:5. 80分。

[0139] 第四工程 5ー(5ーブロモー2, 4ービスーメトキシメトキシーフェニル)ー4ー[4ー(モルホリンー4ーイル)ーフェニル]ー2, 4ージヒドロー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーチオン(IM6ーSーd01)の製造

試験管に4ー[4ー(モルホリンー4ーイル)ーフェニル]ー1ー(5ーブロモー2, 4ービスメトキシメトキシーベンゾイル)チオセミカルバジド(IM5ーSーd01)の粗結晶、及び、5%水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、2時間還流した。反応終了後、塩化メチレンで抽出し、有機層を合して硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、5ー(5ーブロモー2, 4ービスーメトキシメトキシーフェニル)ー4ー[4ー(モルホリンー4ーイル)ーフェニル]ー2, 4ージヒドロー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーチオン(IM6ーSーd01)の粗結晶(2工程、35. 6%)を得た。この粗結晶は特に精製することなしに、次反応に付すこととした。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):537[M+H]⁺;保持時間:4. 3分。

[0140] 第五工程

4ーブロモー6ー{5ーメルカプトー4ー[4ー(モルホリンー4ーイル)ーフェニル]ー4Hー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーイル}ーベンゼンー1, 3ージオール(SHーd01)の製造

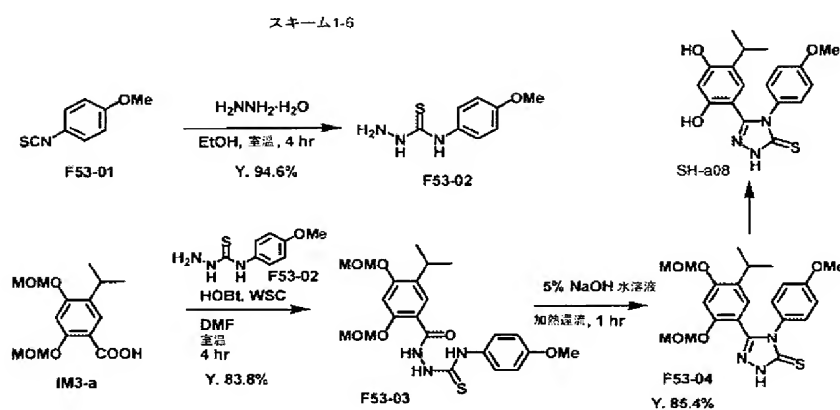
試験管に5ー(5ーブロモー2, 4ービスーメトキシメトキシーフェニル)ー4ー[4ー(モルホリンー4ーイル)ーフェニル]ー2, 4ージヒドロー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーチオン(IM6ーSーd01)の粗結晶、及び、5. 0規定塩酸水溶液(1mL)とエタノール(1mL)混合溶媒を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、10規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、塩化メチレンで抽出し、集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を、分取HPLCにて精製し、標題化合物(SHーd01:8. 6mg、34%)を得た。

LC/MS(測定条件2): m/z (ESI、NEG):447[M+H]⁺;保持時間:4. 51分。

[0141] 実施例1-6

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]-トリアゾール-3-チオン(SH-a08)の製造

[0142] [化24]



[0143] 第一工程 4-メトキシフェニルチオセミカルバジド(F53-02)の製造

100mLナス型フラスコに4-メトキシフェニルチオイソシアネート(10g、60.5mmol)、エタノール(18mL)を加えた後、反応液を0℃に冷却し、ヒドラジーン水和物(2.9mL、90.8mmol)のエタノール溶液(18mL)をゆっくり滴下した。反応液を室温まで上げながら4時間攪拌した。反応終了後、析出した固体を減圧濾過し、固体をヘキサンで洗浄し、標題化合物(F53-02:11.3g、94.6%)を得た。

LC/MS(測定条件 1):m/z(ESI, POS):198[M+H]⁺;保持時間:3.59分。

[0144] 第二工程 4-メトキシフェニル-1-[5-イソプロピル-2,4-ビス(メキシメトキシ)-ベンゾイル]チオセミカルバジド(F53-03)の製造

500mLナス型フラスコに、5-イソプロピル-2,4-ビス(メキシメトキシ)-安息香酸(IM3-a:16.4g、54.5mmol)、4-メトキシフェニルチオセミカルバジド(F53-02:11.3g、57.3mmol)、ジメチルホルムアミド(150mL)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(8.11g、60.0mmol)を加えた。反応液を0度に冷却し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミド(11.5g、60mmol)のジメチルホルムアミド(100mL)の懸濁液を加え、室温に戻しながら4時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和食塩水(500mL)を加え、酢酸エチル(500mL)で二回

抽出した。得られた有機層を、飽和食塩水(500mL)で4回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、減圧下溶媒を留去し、得られた固体をヘキサン(1000mL)で懸濁精製し、固体をろ取した。得られた個体を減圧乾燥し、標題化合物(F53-03:21.9g, 83.8%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):464 $[M+H]^+$;保持時間:6.46分。

[0145] 第三工程 5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-メトキシフェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F53-04)の製造

1Lナス型フラスコに4-メトキシフェニル-1-[5-イソプロピル-2,4-ビス(メトキシメトキシ)-ベンゾイル]チオセミカルバジド(F53-03:24.9g, 53.7mmol)、5%水酸化ナトリウム水溶液(500mL)を加え、1時間加熱還流した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、析出した固体をろ取し、蒸留水で洗浄後、減圧乾燥した。得られた粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサンで懸濁精製し、減圧濃縮することによって、標題化合物(F53-04:20.5g, 85.4%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):446 $[M+H]^+$;保持時間:6.33分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、TMS)ppm:7.19(1H, s)、7.16(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)、6.92(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)、6.75(1H, s)、5.20(2H, s)、4.94(2H, s)、3.73(3H, s)、3.37(3H, s)、3.21(3H, s)、3.14(1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$)、1.07(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0146] 第四工程

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]-トリアゾール-3-チオン(SH-a08)の製造

5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(ホルホルン4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオンの代わりに、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-メトキシフェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F53-04, 24.1mg, 0.054mmol)を用い、実施例2-7の第四工程と同様に処理することにより、標題化合物(SH-a08, 12mg, 62.2%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):358 $[M+H]^+$;保持時間:5.31分。

1H -NMR(400MHz, CD_3OD , TMS)ppm:7.19(2H, d, $J=9.0$ Hz)、6.99(2H, d, $J=9.0$ Hz)、6.73(1H, s)、6.26(1H, s)、3.82(3H, s)、3.04(1H, sept, $J=7.0$ Hz)、0.94(6H, d, $J=7.0$ Hz)。

[0147] 実施例1-7

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-フェニル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]-トリアゾール-3-オン(SH-a15)の製造

実施例1-6のF53-01の代わりにフェニルイソチオシアネートを用い、実施例1-6と同様の工程により4工程にて表題化合物(SH-a15)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):328 $[M+H]^+$;保持時間:5.27分。

[0148] 実施例1-8

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-ピリジン-3-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]-トリアゾール-3-オン(SH-a16)の製造

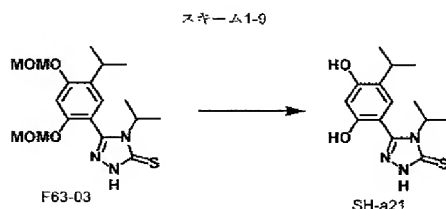
実施例1-6のF53-01の代わりに3-イソチオシアネート-ピリジンを用い、実施例1-6と同様の工程により4工程にて表題化合物(SH-a16)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):329 $[M+H]^+$;保持時間:4.29分。

[0149] 実施例1-9

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-イソプロピル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]-トリアゾール-3-チオン(SH-a21)の製造

[0150] [化25]



[0151] 5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(モルホリン4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの代わりに、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-

ーイソプロピル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(実施例2-13の中間体、F63-03)を用い、実施例2-7の第四工程と同様に処理することにより、標題化合物[SH-a21、13. 8mg、IM4-a(実施例1-2の出発原料)より三工程で47%]を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):294 $[M+H]^+$;保持時間:5. 04分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CD_3OD 、TMS)ppm:

6. 96(1H, s)、6. 41(1H, s)、4. 63(1H, sept, $J=7. 0\text{Hz}$)、3. 18(1H, sept, $J=6. 8\text{Hz}$)、1. 21(6H, d, $J=7. 0\text{Hz}$) 1. 18(6H, d, $J=6. 8\text{Hz}$)

[0152] 実施例1-10

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-イソブチル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(SH-a22)の製造

実施例2-13のイソプロピルイソチオシアネートの代わりにイソブチルイソチオシアネートを用い、実施例2-13と同様の工程により、3工程にて標題化合物(SH-a22)のビス(メキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例1-6の第四工程と同様の操作により脱保護し、表題化合物(SH-a22)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):308 $[M+H]^+$;保持時間:5. 39分。

[0153] 実施例1-11

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-シクロヘキシル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(SH-a23)の製造

実施例2-13のイソプロピルイソチオシアネートの代わりにシクロヘキシルイソチオシアネートを用い、実施例2-13と同様の工程により、3工程にて標題化合物(SH-a23)のビス(メキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例1-6の第四工程と同様の操作により脱保護し、表題化合物(SH-a23)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):334 $[M+H]^+$;保持時間:5. 71分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CD_3OD 、TMS)ppm:

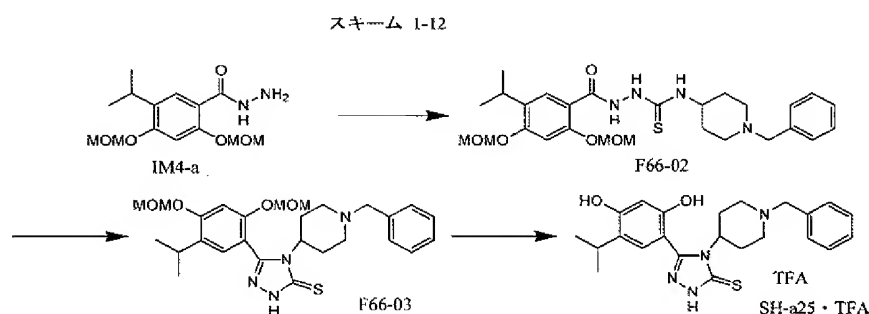
6. 95(1H, s)、6. 41(1H, s)、4. 30-4. 20(1H, brs)、3. 31(1H, sept, $J=7. 0\text{Hz}$)、2. 40-2. 20(2H, brs)、1. 85-1. 70(4H, brs)、1. 66-1. 55(1H, brs)、1. 35-1. 20(2H, m)、1. 18(6H, d, $J=7. 0\text{Hz}$)、1. 10-1. 00(1H,

m)。

[0154] 実施例1-12

4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(SH-a25)トリフルオロ酢酸塩の製造

[0155] [化26]



[0156] 第一工程 4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-1-(5-イソプロピル-2,4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル)チオセミカルバジド(F66-02)の製造

10mLナス型フラスコに、テトラヒドロフラン(5mL)、トリエチルアミン(0.086mL、1.25mmol)、

チオホスゲン(0.042mL、0.55mmol)、4-アミノ-1-ベンジル-ピペリジン(0.112mL、0.55mmol)を加え、室温で2時間攪拌した後、5-イソプロピル-2,4-ビスメトキシメトキシ-安息香酸ヒドラジド(IM4-a、149mg、0.5mmol)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣は、精製することなく次反応へ付すこととした。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):531 $[M+H]^+$;保持時間:3.92分。

[0157] 第二工程 4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ビスメトキシメトキシ-フェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(F66-03)の製造

10mLナス型フラスコに、4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-1-(5-イソプロピル-2,4-ビスメトキシメトキシ-ベンゾイル)チオセミカルバジド(前工程の未

精製品F66-02)、5%水酸化ナトリウム水溶液を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣は、精製することなく次反応へ付することとした。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):513 $[M+H]^+$;保持時間:3.94分。

- [0158] 第三工程4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-オン(SH-a25)トリフルオロ酢酸塩の製造

試験管に、4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(前工程の未精製品F66-03)、エタノール(3mL)、5規定塩酸(3mL)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で4回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を、分取HPLCにて精製することにより、標題化合物(SH-a25トリフルオロ酢酸塩、40mg、14.9%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):425 $[M+H]^+$;保持時間:3.35分。

- [0159] 実施例1-13

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(2-ピリジン-3-イルエチル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-チオン(SH-a28)の製造

実施例2-2(B)の4-モルホリン4-イルメチルフェニルアミン(F45-000)の代わりに3-(2-アミノエチル)ピリジンを用い、実施例2-2(B)と同様の工程により、4工程にて標題化合物(SH-a28)のビス(メトキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例2-13の第七工程と同様の操作により脱保護し、表題化合物(SH-a28)を得た。

LC/MS(測定条件6): m/z (ESI, POS):357 $[M+H]^+$;保持時間:4.32分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz, CDCl_3 - CD_3OD (3滴)] δ 1.18(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)、3.10-3.23(m, 3H)、4.25(t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H)、6.39(s, 1H)、6.95(s, 1H)、7.23(dd, $J=4.9, 7.9\text{Hz}$, 1H)、7.57(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)、8.17(s, 1H)、8.36(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)。

[0160] 実施例1-14

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(SH-a31)の製造

実施例2-2(B)の4-モルホリン4-イルメチルフェニルアミン(F45-000)の代わりにテトラヒドロフルフリルアミンを用い、実施例2-2(B)と同様の工程により、4工程にて標題化合物(SH-a31)のビス(メキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例2-13の第七工程と同様の操作により脱保護し、表題化合物(SH-a31)を得た。

LC/MS(測定条件1): m/z (ESI, POS):336 $[M+H]^+$;保持時間:5.21分。
 $^1\text{H-NMR}$ [400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (3滴)] δ 1.20(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)、1.52-1.64(m, 1H)、1.84(tt, $J=7.0, 7.0\text{Hz}$, 2H)、1.96-2.06(m, 1H)、3.21(sept., $J=7.0\text{Hz}$, 1H)、3.63(dt, $J=2.6, 7.0\text{Hz}$, 2H)、4.00(dd, $J=8.8, 14.0\text{Hz}$, 1H)、4.24(dd, $J=4.0, 14.0\text{Hz}$, 1H)、4.42-4.52(m, 1H)、6.38(s, 1H)、7.32(s, 1H)。

[0161] 実施例1-15

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(2-メトキシエチル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(SH-a32)の製造

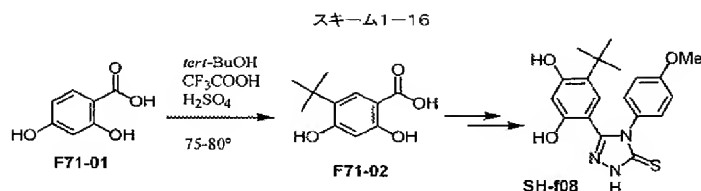
実施例2-12のG06-02の代わりに(2-メトキシエチル)チオカルバミックアシッド *O*-フェニルエステルをIM4-aと反応させ、順次、実施例2-12と同様に行い、IM4-aから2工程で、標題化合物(SH-a32)のビス(メキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例1-1の第七工程と同様に脱保護し、標記化合物(SH-a32)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):310 $[M+H]^+$;保持時間:4.65分。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{:CD}_3\text{OD}=3\text{:}1$, ppm):7.24(1H, s)、6.37(1s)、4.23(2H, t, $J=5.86\text{Hz}$)、3.71(3H, t, $J=5.86\text{Hz}$)、3.22(1H, m)、3.20(3H, s)、1.20(6H, d, $J=6.96\text{Hz}$)。

[0162] 実施例1-16

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-tert-ブチルフェニル)-4-ピリジン-3-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(SH-f08)の製造

[0163] [化27]



[0164] 第一工程 5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ安息香酸(F71-02)の製造

アルゴン雰囲気中、室温攪拌下、2,4-ジヒドロキシ安息香酸(F71-01:2312mg、15.0mmol)のtert-ブタノール(14.3mL、11.12g、150mmol)懸濁液中に、トリフロロ酢酸(8.0mL、11.84g、103.8mmol)及び硫酸(0.43mL、0.79g、8.0mmol)をこの順に加え、室温で10分、次いで浴温75度で6時間攪拌した。トリフロロ酢酸(8.0mL、11.84g、103.8mmol)を追加し、浴温80℃で更に2.5時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を氷水(160mL)中に加え、ヘキサン(20mL)を加えて攪拌した。析出している固体を濾取し、水及びヘキサンで洗浄して、表題化合物(F71-02:淡桃色固体、2.13g、68%)を得た。

LC/MS(測定条件 3):m/z(ESI, NEG):209[M-H]⁻;保持時間:5.55分。
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆、TMS)ppm:1.305(9H、s、tert-Bu)、6.330(1H、s、Ar-H)、7.558(1H、s、Ar-H)、10.430(1H、s)、11.192(1H、bs)、12.0-14.0(b).

[0165] 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-tert-ブチルフェニル)-4-ピリジン-3-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(SH-f08)の製造

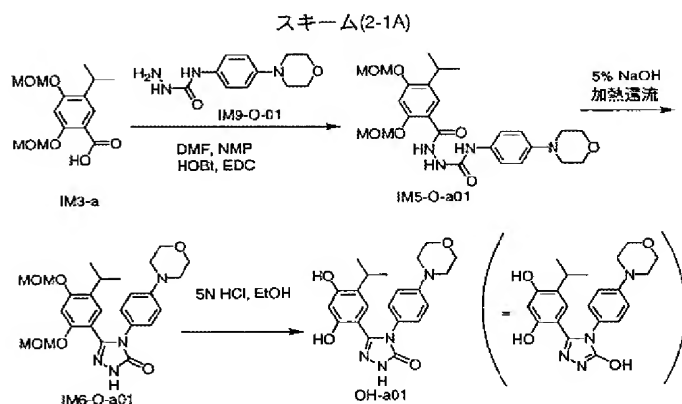
IM3-aの代わりに5-tert-ブチル-2,4-ビス(メキシメチル)安息香酸(F71-02)のビス(メキシメチル)保護体を用い、実施例1-6と同様に合成した。

LC/MS(測定条件 3):m/z(ESI, POS):372[M+H]⁺;保持時間:5.78分。
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆、TMS)ppm:13.8(1H、s)、9.66(1H、s)、9.44(1H、s)、7.15(2H、d、J=9.0Hz)、6.93(2H、d、J=9.0Hz)、6.87(1H、s)、6.25(1H、s)、3.75(3H、s)、1.18(9H、s)。

[0166] 実施例2-1A

4-[5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール、(OH-a01)の製造(A法)

[0167] [化28]



[0168] 第一工程

4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-1-[5-イソプロピル-2,4-ビス(メトキシメトキシ)-ベンゾイル]セミカルバジド(IM5-O-a01)の製造

4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]セミカルバジド(IM9-O-01:70.9 mg、0.3mmol)及び5-イソプロピル-2,4-ビス(メトキシメトキシ)-安息香酸(IM3-a:85.3mg、0.3mmol)のジメチルホルムアミド(4mL)溶液にN-メチルピロリドン(0.2mL)を加え、さらに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(60.8mg、0.45mmol)を加えた。反応液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミド(115.0mg、0.6mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル(30mL)及び5%炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1~20:1)で精製し、標題化合物(IM5-O-a01:無色シロップ、104.9mg、70%)を得た。LC/MS(測定条件 1):m/z(ESI, POS):503[M+H]⁺;保持時間:5.88分。

[0169] 第二工程

5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-オール(IM6-O-a01)の製造

4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-1-[5-イソプロピル-2,4-ビス(メトキシメトキシ)-ベンゾイル]セミカルバジド(IM5-O-a01:104.9mg, 0.209mmol)に5%水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、浴温105℃で2時間攪拌した。更に水酸化カリウム(100mg)を加え、浴温130℃で3時間攪拌した。室温まで冷却後、2規定塩酸及び炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、ジクロロメタン(50mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール 20:1)で精製し、標題化合物(IM6-O-a01:無色シロップ、16.3mg, 16%)を得た。

LC/MS(測定条件 1):m/z(ESI, POS):485[M+H]⁺;保持時間:5.89分。

[0170] 第三工程

4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール、(OH-a01)の製造

1,3-ビスメトキシメトキシ-4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピルベンゼン(IM6-O-a01:16.3mg, 0.034mmol)のエタノール(2mL)溶液に、5規定塩酸(1mL)を加え、室温で4時間反応させた。減圧下溶媒を留去し、残渣を5%炭酸水素ナトリウムで中和し、ジクロロメタン(30mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 30:1~20:1)で精製し、標題化合物(OH-a01:白色固体、3.0mg, 22%)を得た。

LC/MS(測定条件 1):m/z(ESI, POS):397[M+H]⁺;保持時間:5.10分。

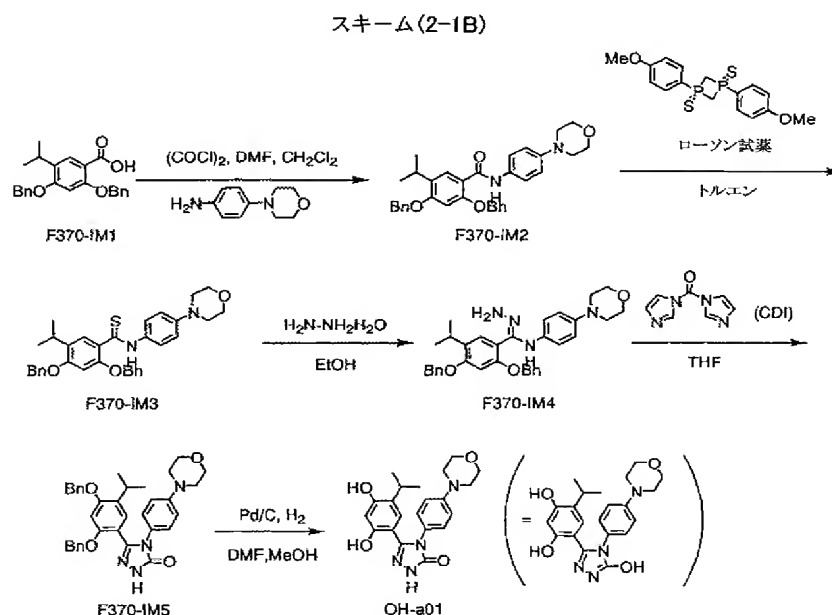
¹H-NMR(200MHz, CDCl₃+CD₃OD=2:1, TMS)ppm:0.79(6H, d, J=6.8Hz)、2.19(1H, sept, J=6.8Hz)、3.15-3.24(4H, m)、3.80-3.92(4H, m)、6.39(1H, s)、6.54(1H, s)、7.03(2H, d, J=9.1Hz)、7.21(2H

、d、J=9.0Hz)。

[0171] 実施例2-1B

4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール、(OH-a01)の製造(B法)

[0172] [化29]



[0173] 第一工程

2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]ベンズアミド(F370-IM2)の製造

2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル安息香酸(F370-IM1、2g、5.31mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液に、ジメチルホルムアミド(0.053mL、0.05mmol)及びオキザリルクロリド(0.61mL、6.38mmol)を氷冷下に加え終夜反応させた。反応液を減圧濃縮し得られる残渣にテトラヒドロフラン(30mL)及びピリジン(10mL)を加え、溶液とした後に、氷冷下4-(4-モルホリノ)アニリン(1.04g、5.84mmol)を加え室温で1時間反応させた。反応液にジクロロメタン(50mL)及び5%炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え抽出し、得られた有機層を飽和食塩水(3

0mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し得られる残渣に、酢酸エチル(5mL)、トルエン(5mL)及びヘキサン(20mL)を加え、室温で1時間懸濁攪拌させた。結晶を濾取し、標題化合物(F370-IM2:白色結晶、2.47g、87%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):537 $[M+H]^+$;保持時間:8.61分。

[0174] 第二工程

2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]チオベンズアミド(F370-IM3)の製造

2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]ベンズアミド(F370-IM2、2.45g、4.60mmol)をトルエン(50mL)に懸濁させ、ローソン試薬(2.05g、5.06mmol)を加え、110℃で1時間反応させた。反応の進行に伴い懸濁液から黄色溶液に変化した。反応液を室温まで冷却し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え分液し、得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し得られる残渣にトルエン(20mL)及びヘキサン(10mL)を加え室温で1時間懸濁攪拌させた。結晶を濾取し、得られた母液は濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン2:1)で精製した。合わせて約4.1gの標題化合物(F370-IM3)の粗生成物を得、そのまま次反応に用いた。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):553 $[M+H]^+$;保持時間:8.72分。

[0175] 第三工程

2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-ベンゼン-カルボヒドラゾンアミド(F370-IM4)の製造

2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-[(4-モルホリン-4-イル)フェニル]チオベンズアミド(F370-IM3;粗生成物、4.2g)をエタノール(30mL)に懸濁させ、80%ヒドラジン水溶液(15mL)を加え、4時間加熱還流を行った。この際、着色が消え、均一な溶液になることが観測された。室温まで冷却後、減圧濃縮して得られる残渣(粗F370-IM4)をそのまま次反応に用いた。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):551 $[M+H]^+$;保持時間:4.67分。

[0176] 第四工程

5-(2, 4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オール(F370-IM5)の製造

2, 4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]ベンゼン-カルボヒドラゾンアミド(F370-IM4:濃縮残渣)をテトラヒドロフラン(10mL)に懸濁し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(1.12g, 6.9mmol)を加え、室温で2時間反応させた。反応液に酢酸エチル(50mL)及び5%炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え分液し、得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル100%)で精製し、得られた画分を酢酸エチルで懸濁精製し、標題化合物(F370-IM5:白色結晶、1.2g, 45% in 3steps)を得た。LC/MS(測定条件3):m/z(ESI, POS):576[M+H]⁺;保持時間:7.37分。

[0177] 第五工程

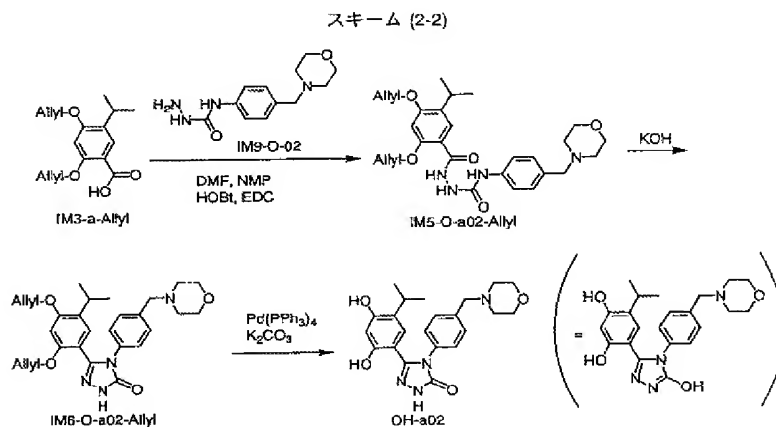
4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール、(OH-a01)の製造

5-(2, 4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オール(1.2g, 2.07mmol)をメタノール(100mL)、酢酸(50mL)及び、ジメチルホルムアミド(50mL)に懸濁し、パラジウム炭素(60mg)を加え、水素気流下80℃で1時間、室温で終夜接触還元反応を行った。反応終了後触媒を濾別し、溶媒を減圧濃縮した。残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中性とした後クロロホルムで2回抽出を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 15:1~10:1)で精製し得られる画分を、エタノールで懸濁精製し、標題化合物(OH-a01:白色結晶、489mg, 59%)を得た。なお各種機器分析データは、実施例2-1Aで得られた目的物と一致した。

[0178] 実施例2-2(A)

4-〔5-ヒドロキシ-4-〔4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル〕-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル〕-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール、(OH-a02)の製造

[0179] [化30]



[0180] 第一工程

4-〔4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル〕-1-〔2, 4-ビス-アリルオキシ-5-イソプロピル-ベンゾイル〕セミカルバジド (IM5-O-a02-Allyl)の製造

4-〔4-(モルホリン-4-イル)-フェニル〕セミカルバジドの代わりに、4-〔4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル〕セミカルバジド (IM9-O-02: 125mg, 0.5mmol)、5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシ-安息香酸の代わりに、2, 4-ビスアリルオキシ、5-イソプロピル-安息香酸 (IM3-a-Allyl: 156mg, 0.5mmol)を用い、実施例2-1Aの第一工程と同様に処理することで、標題化合物 (IM5-O-a02-Allyl: 白色結晶、232.5mg, 90%)を得た。

[0181] 第二工程

5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-アリルオキシ-フェニル)-4-〔4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル〕-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オール (IM6-O-a02-Allyl)の製造

4-〔4-(モルホリン-4-イル)-フェニル〕-1-〔5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシ-ベンゾイル〕セミカルバジドの代わりに4-〔4-(モルホリン-4-

イルメチル)－フェニル]－1－[2, 4－ビス－アリルオキシ－5－イソプロピル－ベンゾイル]セミカルバジド(IM5－O－a02－Allyl: 165. 6mg, 0. 32mmol)、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用い、実施例2－1Aの第二工程と同様に処理することで、標題化合物(IM6－O－a02－Allyl: 無色シロップ、28. 8mg、18%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z(ESI、POS): 485[M+H]⁺; 保持時間: 3. 96分。

[0182] 第三工程

4－[5－ヒドロキシ－4－(4－モルホリン－4－イルメチル－フェニル)－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル]－6－イソプロピル－ベンゼン－1, 3－ジオール、(OH－a02)の製造

5－(5－イソプロピル－2, 4－ビス－アリルオキシ－フェニル)－4－[4－(モルホリン－4－イルメチル)－フェニル]－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－オール(37. 9mg, 0. 077mmol)のメタノール溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(7mg, 0. 007mmol)及び炭酸カリウム(64mg, 0. 46mmol)を加え、80℃で12時間反応させた。濃縮後得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン: メタノール 15: 1～10: 1)で精製し、標題化合物(OH－a02: 白色固体、4. 5mg、14%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z(ESI、POS): 411[M+H]⁺; 保持時間: 1. 19分。

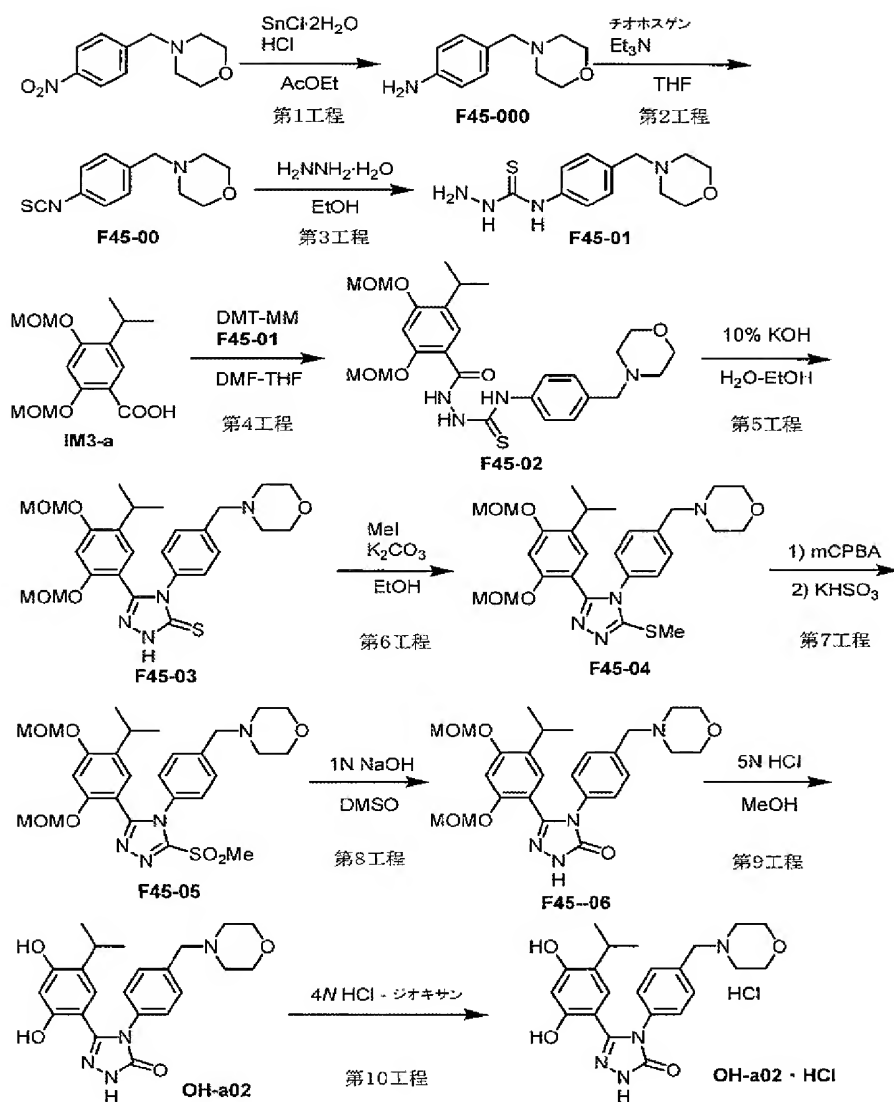
¹H-NMR(200MHz, CDCl₃: CD₃OD=2: 1, TMS) ppm: 0. 79(6H, d, J=6. 8Hz)、2. 48－2. 55(4H, br)、2. 99(1H, sep, J=6. 8Hz)、3. 58(2H, s)、3. 74(4H, t, J=4. 6Hz)、6. 37(1H, s)、6. 55(1H, s)、7. 29(1H, d, J=8. 4Hz)、7. 50(1H, d, J=8. 2Hz)。

[0183] 実施例2－2(B)

5－(2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル)－4－(4－モルホリン4－イルメチルフェニル)－2, 4－ジヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾール－3－オン (OH－a02) 1塩酸塩の製造

[0184] [化31]

スキーム 2-2 (B)



[0185] 第一工程

4-モルホリン4-イルメチルフェニルアミン (F45-000) の製造

氷冷攪拌下、塩化スズ2水和物 (97.7g、402.7mmol) の濃塩酸 (115mL) 溶液中に、4-(4-ニトロベンジル)モルホリン (25.6g、115.1mmol) の酢酸エチル (400mL) 溶液を30分かけて滴下した。室温で終夜攪拌した後、塩基性になるまで水酸化ナトリウムを加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し

、黄色個体を得た。ジエチルエーテルで懸濁精製し、得られた個体を減圧乾燥した。濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマト(ヘキサン、酢酸エチル)で精製した。合わせて4-モルホリン4-イルメチルフェニルアミン(F45-000、白色固体、16.2g、73%)を得た。

LC/MS(測定条件4): m/z (ESI、POS):193[M+H]⁺。;保持時間:1.10分。

[0186] 第2工程

4-(4-イソチオシアナトベンジル)-モルホリン(F45-00)の製造

4-モルホリン4-イルメチルフェニルアミン(F45-000、5.16g、26.8mmol)のテトラヒドロフラン(500mL)溶液に、トリエチルアミン(4.5mL、65.4mmol)を加えた。氷冷した後、チオホスゲン(2.45mL、32.1mmol)を加えた。室温で終夜撹拌後、塩基性になるまで水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、赤色シロップ状物質を得た。シリカゲルカラムクロマト(ヘキサン、酢酸エチル)で精製し、4-(4-イソチオシアナトベンジル)-モルホリン(F45-00、褐色オイル、5.72g、91%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):235[M+H]⁺。;保持時間:1.84分。

[0187] 第3工程

F45-01の製造

氷冷撹拌下、ヒドラジン1水和物(1.0g、20.0mmol)のエタノール(4mL)溶液中に、4-(4-イソチオシアナトベンジル)-モルホリン(F45-00、2.34g、10.0mmol)のエタノール(5mL)溶液を加え、室温で40分撹拌した。懸濁溶液から固体を濾取し、ヘキサンで洗浄した。得られた個体を減圧乾燥し、F45-01(淡黄色固体、2.34g、88%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):267[M+H]⁺。;保持時間:0.94分。

[0188] 第4工程

F45-02の製造

室温下、5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシ安息香酸(2.2g、7.74mmol)とF45-01(2.16g、8.11mmol)のジメチルホルムアミド(10mL)、テトラヒド

ロフラン(5mL)混合溶液に、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド_n水和物(DMT-MM、2.55g)を加え、5時間攪拌した。反応溶液に水を加え反応を止めた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体を得た。得られた個体を懸濁精製(ヘキサン、酢酸エチル)し、濾取後減圧乾燥することにより、F45-02(白色固体、3.39g、82%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):533[M+H]⁺。;保持時間:3.80分。

[0189] 第5工程

5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F45-03)の製造

室温下、F45-02(3.39g、6.36mmol)に、10%水酸化カリウム水溶液(20mL)と5%水酸化カリウムエタノール溶液(12mL)を加えた。11時間加熱還流した。室温にした後、飽和食塩水を加えしばらく攪拌した。その後、反応溶液をクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、淡黄色個体を得た。シリカゲルカラムクロマト(NHシリカ、ヘキサン、酢酸エチル、クロロホルム、メタノール)で精製し、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F45-03、白色固体、2.43g、74%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):515[M+H]⁺。;保持時間:3.56分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1.11(d, J=7.0Hz, 6H)、2.42(t, J=4.6Hz, 4H)、3.19(sept., J=7.0Hz, 1H)、3.26(s, 3H)、3.46(s, 3H)、3.47(s, 2H)、3.70(t, J=4.6Hz, 4H)、4.74(s, 2H)、5.16(s, 2H)、6.81(s, 1H)、7.09(s, 1H)、7.23(d, J=8.4Hz, 2H)、7.35(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0190] 第6工程

3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン

4-イルメチルフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール(F45-04)の製造

反応容器に5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(F45-03、2. 43g、4. 72mmol)と炭酸カリウム(653mg、4. 72mmol)を量りとり、エタノール(30mL)を加えた後、ヨウ化メチル(0. 29mL、4. 72mmol)を加えた。80度で1時間加熱攪拌した後、室温に戻し減圧下溶媒を留去した。反応系に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール(F45-04)を含む淡黄色泡状物質(2. 18g)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):529[M+H]⁺。;保持時間:3. 47分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1. 13(d、J=7. 0Hz、6H)、2. 42(t、J=4. 6Hz、4H)、2. 73(s、3H)、3. 19(s、3H)、3. 21(sept.、J=7. 0Hz、1H)、3. 46(s、3H)、3. 48(s、2H)、3. 70(t、J=4. 6Hz、4H)、4. 70(s、2H)、5. 15(s、2H)、6. 78(s、1H)、7. 10(d、J=8. 4Hz、2H)、7. 25(s、1H)、7. 34(d、J=8. 4Hz、2H)。

[0191] 第7工程

3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-5-メチルスルホニル4H-[1, 2, 4]トリアゾール(F45-05)の製造

氷冷攪拌下、前工程で得られた3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール(F45-04)を含む粗生成物(2. 15g)の塩化メチレン(20mL)溶液に、3-クロロ過安息香酸(3. 54g、20. 5mmol)を加えた。室温で3時間半攪拌した後、3-クロロ過安息香酸(701mg、4. 06mmol)を追加で加え、さらに1時間半攪拌した。氷冷下とした後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後

、10%亜硫酸水素カリウム水溶液を加え、しばらく攪拌した。さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-5-メタンスルホニル4H-[1,2,4]トリアゾール(F45-05)を含む赤褐色泡状物質(2.49g)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):561[M+H]⁺。;保持時間:3.63分。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.11(d, J=7.0Hz, 6H)、2.41(t, J=4.6Hz, 4H)、3.20(sept., J=7.0Hz, 1H)、3.25(s, 3H)、3.46(s, 3H)、3.48(s, 2H)、3.54(s, 3H)、3.69(t, J=4.6Hz, 4H)、4.78(s, 2H)、5.17(s, 2H)、6.82(s, 1H)、7.18(s, 1H)、7.26(d, J=8.4Hz, 2H)、7.36(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0192] 第8工程

5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(F45-06)の製造

室温下、前工程で得られた3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-5-メタンスルホニル4H-[1,2,4]トリアゾール(F45-05)を含む粗生成物(1.01g)のジメチルスルホキシド(7mL)溶液中に水酸化ナトリウム水溶液(1.0M水溶液、7mL)を加えた。90度で5時間半加熱攪拌した。室温とした後、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、水で2回洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、淡黄色泡状物質を得た。再沈殿精製(クロロホルム、ジエチルエーテル)を行い、固体をジエチルエーテルで洗浄後減圧乾燥し、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(F45-06、淡黄色固体、469mg、53%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):499[M+H]⁺。;保持時間:3.41分。

[0193] 第9工程

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a02)の製造

5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(F45-06、469mg、0.94mmol)のメタノール(5mL)溶液中に、5規定塩酸(2mL)を加え、室温下3時間撹拌した。5規定塩酸(2mL)を追加し、終夜撹拌した。反応溶液を氷冷下とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。溶液をクロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出し、水で洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、白色個体を得た。得られた固体を、メタノール(20mL)、塩化メチレン(100mL)に溶解し、不溶成分をろ別した。ろ過後の母液を減圧濃縮し、得られた固体をシリカゲルクロマト(メタノール:塩化メチレン=1:9)で精製し、標題化合物(537.7mg)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):411[M+H]⁺。;保持時間:1.69分。

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 0.94(d、J=7.0Hz、6H)、2.33(s、4H)、2.96(sept.、J=7.0Hz、1H)、3.44(s、2H)、3.56(t、J=4.6Hz、4H)、6.32(s、1H)、6.76(s、1H)、7.13(d、J=8.4Hz、2H)、7.30(d、J=8.4Hz、2H)、9.45(bs、1H)、9.70(bs、1H)、11.93(bs、1H)。

[0194] 第10工程

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a02)1塩酸塩 の製造

200mLナス型フラスコに、5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-モルホリン4-イルメチルフェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン1(OH-a02、532mg、1.3mmol)、1, 4-ジオキサン(50mL)を加え、室温で撹拌しながら、4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(0.33mL、1.3mmol)を加え、更に2時間、室温で撹拌した。反応終了後、大部分の1, 4-ジオキサンを

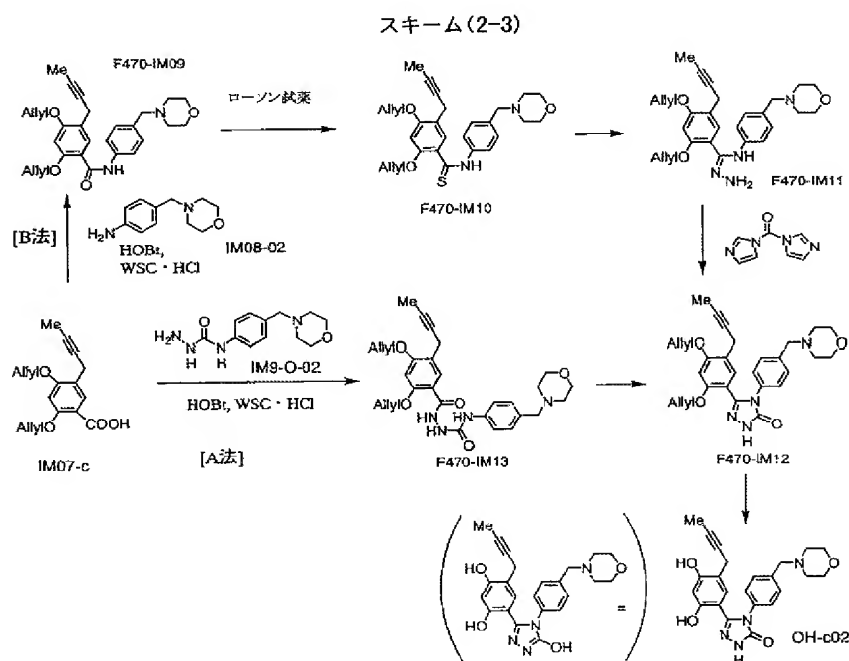
減圧除去し、ジエチルエーテルを加え、懸濁精製を行い、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥させることにより、標題化合物(OH-a02・1塩酸塩、542.1mg)を得た。

LC/MS(測定条件4):m/z(ESI、POS):411[M-HCl+H]⁺。;保持時間:3.81分。

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 1.01(d、J=6.8Hz、6H)、3.01(sept、J=6.8Hz、1H)、3.08(m、2H)、3.19(m、2H)、3.72(m、2H)、3.94(m、2H)、4.32(m、2H)、6.27(s、1H)、6.89(s、1H)、7.25(d、J=7.7Hz、2H)、7.56(d、J=7.7Hz、2H)、9.36(s、1H)、9.64(s、1H)、10.85(bs、1H)、11.97(s、1H)。

[0195] 実施例2-3A及び実施例2-3B

[0196] [化32]



[0197] 実施例2-3A

5-[5-(ブチン-2-イル)-2,4-ジヒドロキシーフェニル]-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン

(OH-c02)の製造(A法)

実施例2-2と同様にして、2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-安息香酸(IM07-c)から、F470-IM13を経由し、標題化合物(OH-c02)を製造した。標題化合物(OH-a02)のMS、NMRデータは実施例2-3Bに記載する。

[0198] 実施例2-3B

5-[5-(ブチン-2-イル)-2, 4-ジヒドロキシ-フェニル]-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-c02)の製造(B法)

[0199] 第一工程 2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-ベンズアミド(F470-IM09)の製造

2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-安息香酸(実施例1-4, IM07-c:287mg, 1mmol)と4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニルアミン(IM08-02:193mg, 1mmol)をジメチルホルムアミド(4mL)に溶かし、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(176mg, 1.3mmol)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(249mg, 1.3mmol)を加え4時間攪拌した。反応液に水(40mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:2~1:5)で精製し、標題化合物(F470-IM09:0.40g、収率82%)を得た。

LC/MS:m/z(ESI, POS):461[M+H]⁺。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS)ppm:9.90(1H, s)、8.39(1H, s)、7.63(2H, d, J=8.4Hz)、7.36(2H, d, J=8.4Hz)、6.46(1H, s)、6.18(2H, m)、6.05(2, m)、5.57-5.31(4H, m)、4.70(2H, m)、4.61(2H, m)、3.80(4H, brs)、3.65(2H, m)、2.62(4H, brs)、4.61(2H, m)、3.46(2H, m)、1.85(3H, t, J=2.6Hz)。

[0200] 第二工程 2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-チオベンズアミド(F470-IM10)の製造

2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-N-[4-(モルホリン-4-

イルメチル)－フェニル]－ベンズアミド(F470-IM09:400mg, 0.86mmol)とローソン試薬(352mg, 0.86 mmol)をトルエン(20mL)に溶かし3時間、加熱還流した。反応液に飽和炭酸ナトリウム溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、粗標題化合物(F470-IM10:240mg)を得た。

LC/MS:m/z(ESI, POS):477[M+H]⁺。

- [0201] 第三工程 2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-N-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]－ベンゼン-カルボヒドラゾンアミド(F470-IM11)の製造

粗2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]－チオベンズアミド(F470-IM10:240mg, 0.86mmol)とヒドラジン・1水和物(700mg, 14mmol)をエタノール(6mL)に溶かし1時間、加熱還流した後、濃縮し粗標題化合物(F470-IM11:243mg)を得た。

LC/MS(測定条件4):m/z(ESI, POS):475[M+H]⁺;保持時間:3.88分。

- [0202] 第四工程 5-[2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-フェニル]－4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]－2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(F470-IM12)の製造

粗2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-N-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]－ベンゼン-カルボヒドラゾンアミド(F470-IM11:243mg)を無水テトラヒドロフラン(5mL)に溶かし、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(121mg, 0.75mmol)を加え、1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム溶液(15mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し粗標題化合物(F470-IM12:208mg)を得た。

LC/MS(測定条件4):m/z(ESI, POS):501[M+H]⁺;保持時間:4.90分。

- [0203] 第五工程

5-[5-(ブチン-2-イル)-2, 4-ジヒドロキシ-フェニル]－4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]－2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン

(OH-c02)の製造

窒素気流下、粗5-[2, 4-ビス-アリルオキシ-5-(ブチン-2-イル)-フェニル]-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(F470-IM12:208mg)をメタノール(10mL)に溶かし、炭酸カリウム(348mg、2. 52mmol)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(20mg、0. 016mmol)を加え、3時間、加熱還流した。反応液に水(5mL)を加えた後、2Mの塩酸でpHを6. 5に調整した。これに、シリカゲル(2. 0g)を加え濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=30:1~10:1)で精製し、標題化合物(OH-c02:38mg、収率10. 4%、4工程)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):421(M+H)+;保持時間:1. 15分。

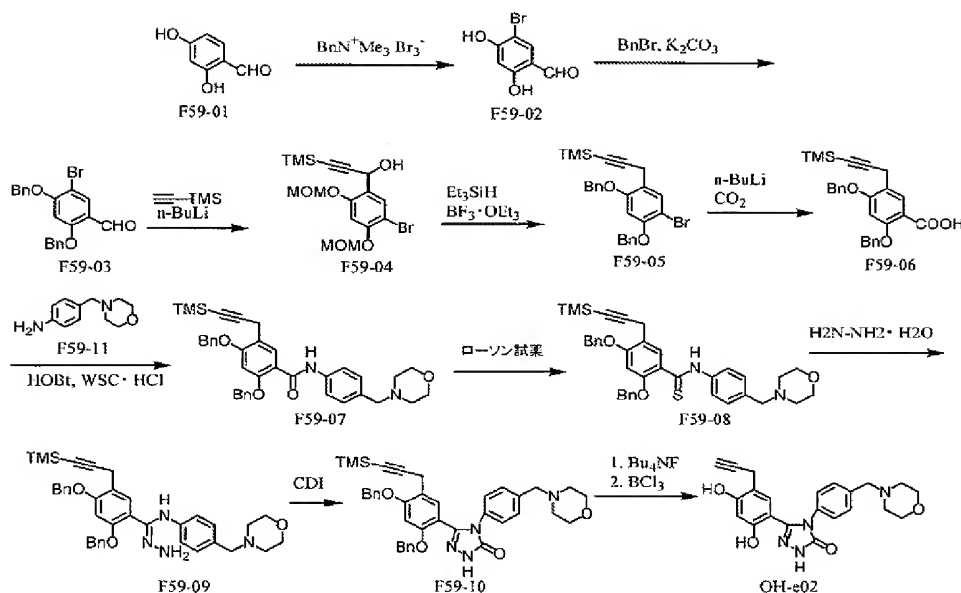
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=4:1$ 、TMS)ppm:7. 46(2H、d、 $J=8. 1$)、7. 26(2H、d、 $J=8. 1$)、6. 83(1H、s)、6. 35(1H、s)、3. 75(4H、brs)、3. 40(2H、s)、3. 16(2H、m)、2. 58(4H、brs)、1. 74(3H、t、 $J=2. 6\text{Hz}$)。

[0204] 実施例2-4

5-[2, 4-ジヒドロキシ-5-(プロピン-2-イル)-フェニル]-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-e02)の製造

[0205] [化33]

スキーム 2-4



[0206] 第一工程 F59-02の製造

窒素気流下、1Lのフラスコに2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(F59-01、3. 0 g、21. 72mmol)を無水ジクロロメタン(300mL)に懸濁し、これにベンジルトリメチルアンモニウム トリブロミド(10. 0 g、25. 64mmol)を加え、室温で2. 5時間攪拌した。反応液に水(200mL)、クロロホルム(100mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後、減圧濃縮し粗標題化合物(F59-02:5250mg)を得た。

[0207] 第二工程 F59-03の製造

粗F59-02(5250 mg)を無水ジメチルホルムアミド(50mL)に溶かし氷冷下、炭酸カリウム(7. 56 g、54. 68mmol)とベンジルブロミド(5. 42mL、45. 57mmol)を加え、終夜攪拌した。反応液に水(500mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(F59-03:6. 2g、収率72. 0%、2工程通算)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):399[M+H]⁺;保持時間:7. 62分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃、ppm):10. 30(1H、s)、8. 04(1H、s)、7. 41—

7. 37 (12H, m)、6. 53 (1H, s)、5. 16 (2H, s)、5. 11 (2H, s)

[0208] 第三工程 F59-04の製造

窒素気流下、100mLの3頸フラスコにトリメチルシリルアセチレン(1. 04mL、7. 5 mmol)及び無水テトラヒドロフラン(15mL)を加え、 -78°C に冷却下、*n*-ブチルリチウム(4. 72mL、1. 59M / ヘキサン)を30分間で滴下した後、F59-03(1987 mg、5mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液を20分間で滴下した。氷冷下3時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)と水を加え、酢酸エチル(100mL)で2回抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後、減圧濃縮し粗標題化合物(F59-04、2770mg)を得た。

LC/MS(測定条件7): m/z (ESI, POS): 477 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 保持時間: 7. 36分。

[0209] 第四工程 F59-05の製造

窒素気流下、200mLの2頸フラスコに粗F59-04(2770mg)を無水アセトニトリル(4mL)に溶かし、氷冷下、トリエチルシラン(0. 878mL、5. 5mmol)、ボロントリフロリド ジエチルエーテル(0. 697mL、5. 5mmol)を加え1時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム(2000mg)と水(150mL)を加え、酢酸エチル(150mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標題化合物(F59-05:2135mg、収率89%、2工程)を得た。

[0210] 第五工程 F59-06の製造

窒素気流下、100mLの2頸フラスコにF59-05(2135mg、4. 45mmol)を無水テトラヒドロフラン(20mL)に溶かし、 -78°C 冷却下、*n*-ブチルリチウム(3. 08mL、1. 59M / ヘキサン、4. 90mmol)を10分間で滴下した後、15分間攪拌した。反応液に大過剰量の固体の二酸化炭素を素早く加え、室温で1時間攪拌した。反応液に10%硫酸水素カリウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1—2:1)で精製し、

標題化合物(F59-06: 370mg、収率18.7%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS): 445[M+H]⁺; 保持時間: 8.26分。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 10.52(1H, brs)、8.28(1H, s)、7.40(10H, s)、6.56(1H, s)、5.19(2H, s)、5.12(2H, s)、3.58(2H, s)、0.19(9H, s)

[0211] 第六工程F59-07の製造

100mLのフラスコにF59-06(370mg、0.83mmol)とF59-11(192mg、1.0mmol)をジメチルホルムアミド(5mL)に溶かし氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(146mg、1.08mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(207mg、1.08mmol)を加え20時間、攪拌した。反応液に水(30mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し、標題化合物(F59-07: 447mg、収率87.0%)を得た。

LC/MS(測定条件5): m/z (ESI, POS): 619[M+H]⁺; 保持時間: 8.26分。

[0212] 第七工程 F59-08の製造

100mLのフラスコにF59-07(477mg、0.72mmol)とローソン試薬(Lawesson's Reagent)(381mg、0.94mmol)をトルエン(15mL)に溶かし8時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)で精製し、標題化合物(F59-08、339mg、収率74.1%)を得た。

LC/MS(測定条件5): m/z (ESI, POS): 635[M+H]⁺; 保持時間: 4.52分。

[0213] 第八工程 F59-09の製造

F59-08(339mg、0.53mmol)とヒドラジン・1水和物(0.7mL)をエタノール(6mL)に溶かし、1時間加熱還流した後、濃縮し標題粗化合物(F59-09、345mg)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS): 633[M+H]⁺; 保持時間: 3.79分。

[0214] 第九工程 F59-10の製造

粗F59-09 (345mg) を無水テトラヒドロフラン (6mL) に溶かし、1-1'カルボジイミダゾール (130mg、0.8mmol) を加え、5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム溶液 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mL) で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:アセトン=:8:1) で精製し、標題化合物 (F59-10: 101mg、収率21.3%、3工程通算) を得た。

LC/MS (測定条件3): m/z (ESI, POS): 659 [M+H]⁺; 保持時間: 4.99分。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 10.33 (1H, s)、7.44 (1H, s)、7.30—7.08 (10H, m)、6.93 (2H, d, J=8.24Hz)、6.84 (2H, m)、6.13 (1H, s)、4.80 (2H, s)、4.47 (2H, s)、3.59 (4H, s)、3.49 (2H, s)、3.37 (2H, s)、2.37 (4H, s)、0.06 (9H, s)

[0215] 第十工程

5-[2,4-ジヒドロキシ-5-(プロピン-2-イル)-フェニル]-4-[4-(モルホリン4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (OH-e02) の製造

50mLのフラスコにF59-10 (101mg、0.15mmol) を無水テトラヒドロフラン (5mL) に溶かし、テトラブチルアンモニウムフルリド (0.16mL、1.0M / テトラヒドロフラン) を加え1時間、攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL) を加え、酢酸エチル (20mL) で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮した。残渣を無水ジクロロメタン (3mL) に溶解し、-20℃に冷却下、ボロントリクロリド (3mL、1.0M / ジクロロメタン) を加えた後、氷冷下、2時間攪拌した。反応液にメタノール (5mL) を加えた後、固体の炭酸水素ナトリウムを加え、pH試験紙でpHが7.0になるように調製した。反応液を濾過し、不溶部はクロロホルム:メタノール (3:1) で十分に洗浄した。濾液と洗浄液を併せ濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1—5:1) で精製し、標題化合物 (OH-e02: 21.5mg、収率35.2%) を得た。

LC/MS (測定条件4): m/z (ESI, POS): 407 [M+H]⁺; 保持時間: 3.58分。

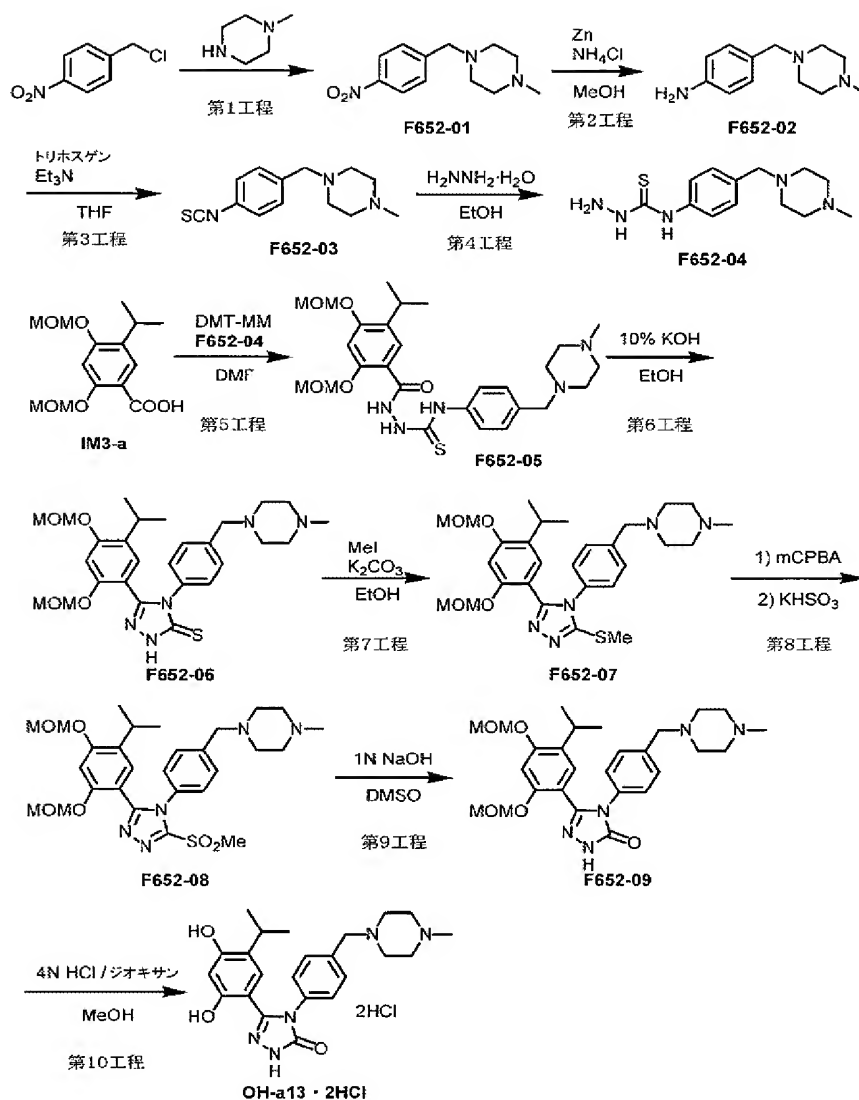
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=3:1$ 、ppm): 7.47 (2H、d、 $J=8.06\text{Hz}$)、7.27 (2H、d、 $J=8.06\text{Hz}$)、6.88 (1H、s)、6.38 (1H、s)、3.75 (4H、brs)、3.59 (2H、s)、3.22 (2H、m)、2.54 (4H、brs)、1.94 (1H、s)

[0216] 実施例2-5

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a13)2塩酸塩の製造

[0217] [化34]

スキーム 2-5



[0218] 第1工程

1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-ピペラジン (F652-01) の製造

200mLナス型フラスコに、モノメチルピペラジン (15mL)、テトラヒドロフラン (60mL) を加え、室温で攪拌しながら、4-ニトロベンジルクロリド (8.58g、50mmol) のテトラヒドロフラン溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を加え、析出した固体をろ取、減圧乾燥することにより、標題化合物 (5.9g、50%) を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):236 $[M+H]^+$ 。;保持時間:1. 28分。

[0219] 第2工程

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニルアミン(F652-02)の製造

反応容器に、1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-ピペラジン(F652-01、4. 67g、19. 9mmol)、メタノール(100mL)、亜鉛粉末(6. 5g、99. 3mmol)、塩化アンモニウム(4. 3g、79. 5mmol)を加え、2時間加熱還流した。室温に戻した後、セライトを用いてろ過した。濾液の溶媒を減圧下で留去し、個体を得た。ジエチルエーテルを加え、濾過で不溶成分を取り除いた。濾液の溶媒を留去することにより、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニルアミン(F652-02、白色固体、3. 16g、77%)を得た。

LC/MS(測定条件6): m/z (ESI, POS):206 $[M+H]^+$ 。;保持時間:1. 15分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 2. 12(s, 3H)、2. 29(bs, 8H)、3. 23(s, 2H)、4. 93(s, 2H)、6. 49(d, $J=8. 4\text{Hz}$, 2H)、6. 89(d, $J=8. 4\text{Hz}$, 2H)。

[0220] 第3工程

1-(4-イソチオシアナトベンジル)-4-メチルピペラジン(F652-03)の製造

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニルアミン(F652-02、3. 14g、15. 3mmol)のテトラヒドロフラン(250mL)溶液にトリエチルアミン(5. 1mL、36. 6mmol)を加えた。氷冷した後、チオホスゲン(1. 11mL、14. 6mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、褐色オイル状物質を得た。シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム、メタノール)で精製し、1-(4-イソチオシアナトベンジル)-4-メチルピペラジン(F652-03、褐色オイル、2. 64g、70%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):248 $[M+H]^+$ 。;保持時間:2. 87分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ 2. 29(s, 3H)、2. 45(bs, 8H)、3. 48(s, 2H)、7. 17(d, $J=8. 4\text{Hz}$, 2H)、7. 31(d, $J=8. 4\text{Hz}$, 2H)。

[0221] 第4工程

F652-04の製造

氷冷撹拌下、1-(4-イソチオシアナトベンジル)-4-メチルピペラジン(F652-03、2.64g、10.7mmol)のエタノール(15mL)溶液中に、ヒドラジン1水和物(1.07g、21.3mmol)のエタノール(2mL)溶液を加え、室温で1時間撹拌した。懸濁溶液から固体を濾取し、エタノールとヘキサンで洗浄した。得られた個体を減圧乾燥し、F652-04(淡黄色固体、2.69g、90%)を得た。

LC/MS(測定条件4): m/z (ESI、POS):280[M+H]⁺。;保持時間:1.32分。

[0222] 第5工程

F652-05の製造

室温下、5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ安息香酸(2.54g、8.92mmol)と第4工程で得られたF652-04(2.62g、9.37mmol)のジメチルホルムアミド(25mL)溶液に、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド_n水和物(DMT-MM、3.22g)を加え、4時間撹拌した。反応溶液に水を加え反応を止めた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体を得た。得られた個体を懸濁精製(ジエチルエーテル)し、濾取後減圧乾燥することにより、F652-05(淡黄色固体、4.02g、83%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):546[M+H]⁺。;保持時間:3.70分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1.06(d、J=6.8Hz、6H)、2.32(s、3H)、2.49(bs、8H)、3.16(sept.、J=6.8Hz、1H)、3.48(s、2H)、3.50(s、3H)、3.59(s、3H)、5.26(s、2H)、5.47(s、2H)、6.99(s、1H)、7.33(d、J=8.3Hz、2H)、7.40(d、J=8.4Hz、2H)、7.87(s、1H)。

[0223] 第6工程

5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F652-06)の製造

室温下、第5工程で得られたF652-05(4.02g、7.38mmol)に、10%水酸化

カリウム水溶液(15mL)と5%水酸化カリウム-エタノール溶液(5mL)を加えた。3時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去した。飽和食塩水を加えしばらく攪拌した後、反応溶液をクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、黄色個体を得た。シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム、メタノール)で精製し、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F652-06、淡黄色固体、3.19g、82%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI, POS):528[M+H]⁺。;保持時間:3.54分。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.11(d, J=7.0Hz, 6H)、2.33(s, 3H)、2.50(bs, 8H)、3.20(sept., J=7.0Hz, 1H)、3.26(s, 3H)、3.46(s, 3H)、3.49(s, 2H)、4.73(s, 2H)、5.16(s, 2H)、6.80(s, 1H)、7.09(s, 1H)、7.23(d, J=8.4Hz, 2H)、7.34(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0224] 第7工程

3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルスルファニル-[1,2,4]トリアゾール(F652-07)

反応容器に5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F652-06、3.17g、6.01mmol)と炭酸カリウム(829mg、6.00mmol)を量りとり、エタノール(30mL)を加えた後、ヨウ化メチル(0.374mL、6.01mmol)を加えた。1時間加熱還流した後、室温に戻し減圧下溶媒を留去した。反応系に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、淡黄色泡状物質を得た。ジエチルエーテルを加え、不溶物をろ過で取り除いた。ろ液に水を加え洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェ

ニル]－5－メチルスルファニル－[1, 2, 4]トリアゾール(F652-07、淡黄色泡状固体、2. 05g、63%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):542[M+H]⁺。;保持時間:3. 68分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1. 14(d, J=7. 0Hz, 6H)、2. 29(s, 3H)、2. 45(bs, 8H)、2. 73(s, 3H)、3. 19(s, 3H)、3. 21(sept.、J=7. 0Hz, 1H)、3. 46(s, 3H)、3. 49(s, 2H)、4. 69(s, 2H)、5. 15(s, 2H)、6. 78(s, 1H)、7. 09(d, J=8. 3Hz, 2H)、7. 26(s, 1H)、7. 33(d, J=8. 3Hz, 2H)。

[0225] 第8工程

3－(5－イソプロピル－2, 4－ビス－メトキシメトキシフェニル)－4－[4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)フェニル]－5－メタンスルホニル[1, 2, 4]トリアゾール(F652-08)

3－(5－イソプロピル－2, 4－ビス－メトキシメトキシフェニル)－4－[4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)フェニル]－5－メチルスルファニル－[1, 2, 4]トリアゾール(F652-07、2. 05g、3. 78mmol)の塩化メチレン(9mL)溶液に、3－クロロ過安息香酸(3. 91g、22. 7mmol)を加えた。室温で9時間半撹拌した後、3－クロロ過安息香酸(717mg、4. 15mmol)を追加で加え、終夜撹拌した。氷冷下とした後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、10%亜硫酸水素カリウム水溶液を加え、しばらく撹拌した。さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え撹拌した後、クロロホルムで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、淡褐色泡状固体を得た。ジエチルエーテル加えた後、ろ過で固体を除去、ろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた個体をシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム、メタノール)で精製し、3－(5－イソプロピル－2, 4－ビス－メトキシメトキシフェニル)－4－[4－(4－メチルピペラジン－1－イルメチル)フェニル]－5－メタンスルホニル[1, 2, 4]トリアゾール(F652-08、淡黄色泡状固体、1. 08g、50%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):574[M+H]⁺。;保持時間:3. 69分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1. 12(d, J=6. 8Hz, 6H)、2. 29(s, 3H)、2.

. 44 (bs, 8H)、3. 20 (sept.、J=6. 8Hz、1H)、3. 25 (s, 3H)、3. 47 (s, 3H)、
3. 48 (s, 2H)、3. 54 (s, 3H)、4. 77 (s, 2H)、5. 17 (s, 2H)、6. 82 (s, 1H)、7
. 18 (s, 1H)、7. 25 (d, J=8. 5Hz、2H)、7. 35 (d, J=8. 5Hz、2H)。

[0226] 第9工程

5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(4-メチ
ルピペラジーン-1-イルメチル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-
3-オン (F652-09)

室温下、3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-
(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)フェニル]-5-メタンスルホニル[1, 2, 4]ト
リアゾール (F652-08、1. 07g、1. 86mmol) のジメチルスルホキシド (5mL) 溶液
中に水酸化ナトリウム水溶液 (1. 0M水溶液、5mL) を加えた。3時間加熱還流した
後、水酸化ナトリウム水溶液 (1. 0M水溶液、5mL) を追加し、再び1時間加熱還流し
た。室温とした後、反応溶液を酢酸エチル及びクロロホルムで抽出し、水で2回洗浄
後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを
濾去、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマト (NHシリカ、クロロホルム、メ
タノール) で精製し、5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-
4-[4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2
, 4]トリアゾール-3-オン (F652-09、淡黄色泡状固体、900mg、95%) を得た。
LC/MS (測定条件3): m/z (ESI、POS): 512 [M+H]⁺。; 保持時間: 3. 47分。
¹H-NMR (400MHz、CDCl₃) δ 1. 16 (d, J=6. 9Hz、6H)、2. 28 (s, 3H)、2
. 45 (br, 8H)、3. 17 (s, 3H)、3. 23 (sept.、J=6. 9Hz、1H)、3. 44 (s, 2H)、
3. 48 (s, 3H)、4. 63 (s, 2H)、5. 17 (s, 2H)、6. 81 (s, 1H)、7. 13 (d, J=8. 4
Hz、2H)、7. 21 (s, 1H)、7. 29 (d, J=8. 4Hz、2H)、9. 92 (bs, 1H)。

[0227] 第10工程

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジ
ン-1-イルメチル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン
2塩酸塩 (F652-10)

室温下、5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-

(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(F652-09、644mg、1.26mmol)のメタノール(5mL)溶液に4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(5mL)を加えた。40度で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物にメタノールを加え、懸濁精製し、5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a13) 2塩酸塩(白色固体)を得た。

LC/MS(測定条件4):m/z(ESI、POS):424[M-2HCl+H]⁺。;保持時間:3.81分。

FAB-MS:m/z(POS):424[M-2HCl+H]⁺;融点:276-277度(dec.)。

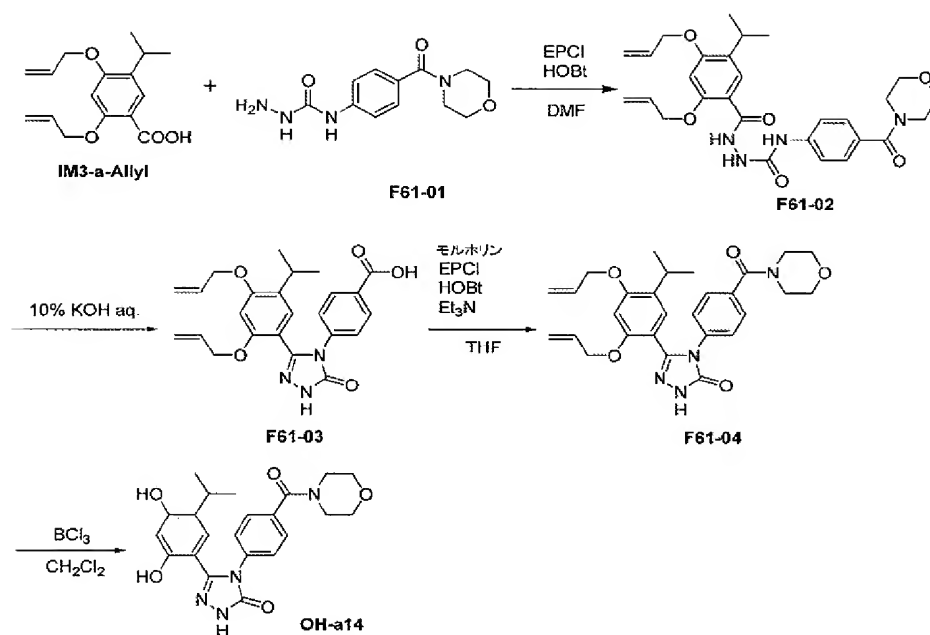
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 1.02(d、J=7.0Hz、6H)、2.80(bs、3H)、3.01(sept.、J=7.0Hz、1H)、3.38(br、4H)、3.81(br、4H)、4.24(br、2H)、6.30(s、1H)、6.90(s、1H)、7.22(d、J=8.4Hz、2H)、7.57(bs、2H)、9.34(bs、1H)、9.65(bs、1H)、11.97(s、1H)。

[0228] 実施例2-6

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(モルホリン4-カルボニル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a14)の製造

[0229] [化35]

スキーム 2-6



[0230] 第1工程

F61-02の製造

室温下、2, 4-ビスアリロキシ-5-イソプロピル安息香酸(676mg, 2.45mmol)とF61-01(646mg, 2.45mmol)のジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール n水和物(HOBt, 496mg)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(EDCI, 938mg, 4.89mmol)を順に加え、3時間半撹拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、淡黄色アメ状物質を得た。シリカゲルカラムクロマト(ヘキサン、酢酸エチル、クロロホルム、メタノール)で精製し、F61-02(淡黄色泡状固体、1.14g, 89%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z(ESI, POS): 527[M+H]⁺; 保持時間: 6.13分。

[0231] 第2工程

4-[3-(2, 4-ビス-アリロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-オキソ-1, 5-

ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル]-安息香酸(F61-03)の製造

第一工程で得られたF61-02(1.14g、2.17mmol)の水(10mL)溶液に、水酸化カリウム(999mg、17.8mmol)を加え、14時間加熱還流した。室温とした後、溶液が酸性(pH4-5)になるまで1規定塩酸を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマト(ヘキサン、酢酸エチル、クロロホルム、メタノール)で精製した後、得られた個体をジエチルエーテルで洗浄し、4-[3-(2, 4-ビス-アリロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル]-安息香酸(F61-03、白色固体、67.9mg、7%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI, POS):436[M+H]⁺。;保持時間:5.95分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1.21(d, J=7.0Hz、6H)、3.27(sept.、J=7.0Hz、1H)、4.01(d, J=5.3Hz、2H)、4.49(d, J=4.9Hz、2H)、5.05(dd, J=1.3、17.3Hz、1H)、5.11(dd, J=1.3、10.6Hz、1H)、5.29(dd, J=1.5、10.6Hz、1H)、5.40(dd, J=1.5、17.3Hz、1H)、5.50-5.62(m、1H)、5.98-6.09(m、1H)、6.22(s、1H)、7.23(d, J=8.7Hz、2H)、7.31(s、1H)、8.00(d, J=8.7Hz、2H)。

[0232] 第3工程

5-(2, 4-ビス-アリロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(モルホリン4-カルボニル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(F61-04)の製造

室温下、反応容器に4-[3-(2, 4-ビス-アリロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル]-安息香酸(F61-03、30mg、68.9 μmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(EPCI、14.6mg、76.2 μmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール n水和物(HOBt、10.3mg)を量りとり、モルホリン(6.4 μL、73.5 μmol)、テトラヒドロフラン(0.5mL)を加えた。トリエチルアミン(10.6 μL、76.1 μmol)を加え、2時間半攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧下溶媒を留去した。溶液を酢酸

エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、褐色オイル状物質を得た。シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム、メタノール)で精製し、5-(2, 4-ビス-アリロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(モルホリン4-カルボニル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(F61-04)を含む粗生成物(34. 2mg)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):505[M+H]⁺。;保持時間:5. 89分。

[0233] 第4工程

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(モルホリン4-カルボニル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a14)の製造

アルゴン雰囲気、-20度攪拌下、前工程で得られた5-(2, 4-ビス-アリロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(モルホリン4-カルボニル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(F61-04)を含む粗生成物(10. 2 mg)の塩化メチレン(0. 2mL)溶液に、トリクロロボラン(1. 0M 塩化メチレン溶液、0. 2mL)を加え、2時間攪拌した。その後、室温で終夜攪拌した。反応溶液にメタノールを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。溶液をクロロホルムで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去した。薄相クロマト(クロロホルム、メタノール)で荒く精製後、分取HPLCで精製し、5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(モルホリン4-カルボニル)フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a14、0. 9mg、10%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):425[M+H]⁺。;保持時間:4. 11分。

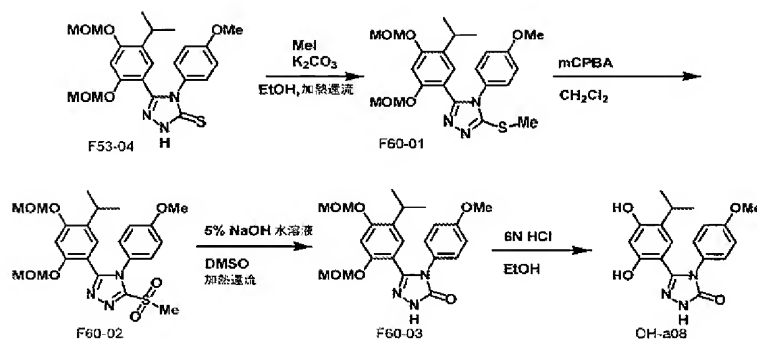
¹H-NMR[400MHz、CDCl₃-CD₃OD(4滴)] δ 0. 83(d、J=6. 8Hz、6H)、3. 00(sept. 、J=6. 8Hz、1H)、3. 50(br、2H)、3. 64(br、2H)、3. 79(br、4H)、6. 53(s、1H)、6. 56(s、1H)、7. 38(d、J=8. 4Hz、2H)、7. 53(d、J=8. 4Hz、2H)。

[0234] 実施例2-7

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a08)の製造

[0235] [化36]

スキーム 2-7



[0236] 第一工程 3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール(F60-01)の製造

5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(ホルホルン4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオンの代わりに、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-メトキシフェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F53-04:3.26g、7.3mmol)を用い、実施例3-1の第一工程と同様に処理することにより、標題化合物(F60-01:2.87g、85.3%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):460 $[M+H]^+$;保持時間:6.54分。

[0237] 第二工程 3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-5-メタンスルホニル-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール(F60-02)の製造

200mLのナス型フラスコに3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール(F60-01:2.87g、6.3mmol)、塩化メチレン(60mL)を加え、0度

に冷却し、メタクロロ過安息香酸(3.77g、21.9mmol)の塩化メチレン溶液を4回に分け徐々に加え、9時間半撹拌した。反応終了後、10%亜硫酸カリウム水溶液(100mL)を加え、10分間撹拌した。その後、有機層を抽出し、1規定の水酸化ナトリウム(50mL)で二回洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(F60-02:2.67g、87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3 、TMS)ppm:7.22(2H、d、 $J=9.0\text{Hz}$)、7.20(1H、s)、6.86(2H、d、 $J=9.0\text{Hz}$)、6.83(1H、s)、5.17(2H、s)、4.81(2H、s)、3.80(3H、s)、3.53(3H、s)、3.47(3H、s)、3.27(3H、s)、3.22(1H、sept、 $J=7.0\text{Hz}$)、1.15(6H、d、 $J=7.0\text{Hz}$)

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI、POS):492 $[\text{M}+\text{H}]^+$;保持時間:6.36分。

[0238] 第三工程 5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(モルホリン4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(F60-03)の製造

200mLのナス型フラスコに3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-5-メタンスルホニル-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール(F60-02:2.5g、5.1mmol)、ジメチルスルホキシド(50mL)、5%水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、120度で2時間撹拌した。反応終了後、0度に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、析出した個体をろ取した。得られた固体をヘキサンで懸濁精製し、標題化合物(F60-03:2.0g、93%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI、POS):430 $[\text{M}+\text{H}]^+$;保持時間:5.89分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、TMS)ppm:12.0(1H、brs)、7.18(1H、s)、7.07(2H、d、 $J=9.0\text{Hz}$)、6.90(2H、d、 $J=9.0\text{Hz}$)、6.75(2H、s)、5.20(2H、s)、4.84(3H、s)、3.34(3H、s)、3.15(1H、sept、 $J=6.8\text{Hz}$)、3.14(3H、s)、1.11(6H、d、 $J=6.8\text{Hz}$)

[0239] 第四工程 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a08)の製造

200mLのナス型フラスコに5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-[4-(モルホリン4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(F60-03:1.96g, 4.6mmol)、エタノール(75mL)、6規定塩酸(75mL)を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、蒸留水(400mL)を加え、析出した固体を減圧乾燥することにより、標題化合物(OH-a08:1.4g、91%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):342 $[M+H]^+$;保持時間:4.94分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD , TMS)ppm:7.19(2H, d, $J=9.1\text{Hz}$)、7.00(2H, d, $J=9.1\text{Hz}$)、6.70(1H, s)、6.27(1H, s)、3.02(1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$)、0.91(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

IR(KBr):1708、1627、1514、1394、1302、1253、1174、604。

融点:272°C(分解)

[0240] 実施例2-8

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-メトキシ-フェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a09)の製造

実施例1-6のF53-01の代わりに、3-メトキシ-フェニル イソチオシアネートを用い、実施例1-6と同様の工程により、3工程で、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-[3-メトキシ-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオンを得た。このものを、実施例2-7と同様の工程により、4工程で、表題化合物(OH-a09)に導いた。

LC/MS(測定条件 1): m/z (ESI, POS):342 $[M+H]^+$;保持時間:5.39分。

[0241] 実施例2-9

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a10)の製造

実施例1-6のF53-01の代わりに、3,4-ジメトキシ-フェニル イソチオシアネートを用い、実施例1-6と同様の工程により、3工程で、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオンを得た。このものを、実施例2-7と同様

の工程により、4工程で、表題化合物(OH-a10)に導いた。

LC/MS(測定条件 1): m/z (ESI, POS):373[M+H]⁺;保持時間:4.98分。

[0242] 実施例2-10

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a11)

300mLナス型フラスコに、三臭化ホウ素ジメチルスルフィド錯体(11.65g、37.26 mol)及び1,2-ジクロロエタン(250mL)を加えた懸濁液に、5-(2,4-ビス(メトキシメトキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(F60-03:実施例2-7の中間体)の結晶(3.30g、7.68mmol)を加え、室温で2時間、さらに外温80℃で1日攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで戻し、n-ヘキサン(250mL)を加えた。沈殿物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、ダイヤイオンHP-20カラムクロマトグラフィー(水〜メタノール勾配溶出)、ついでCHP-20カラムクロマトグラフィー(水〜メタノール勾配溶出)にて精製し、標記化合物(OH-a11:370mg、14.8%)を得た。また、CHP-20カラムクロマトグラフィーにて分離精製が不十分のフラクションについて、分取HPLCで精製し、標記化合物(OH-a11:300mg、合計670mg、26.8%)を得た。

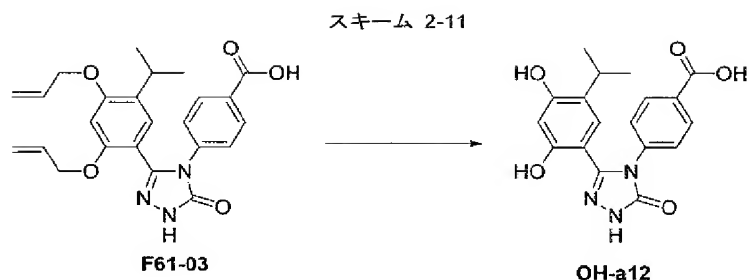
LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):328[M+H]⁺;保持時間:4.13分。

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆、TMS)ppm:11.84(1H, brs)、9.65(1H、brs)、9.59(1H, brs)、9.44(1H, brs)、6.98(2H, d, J=8.8Hz)、6.77(1H, s)、6.73(2H, d, J=8.8Hz)、6.26(1H, s)、2.97(1H, m)、0.96(6H, d, J=7.0Hz)。

[0243] 実施例2-11

4-[3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イル]-安息香酸(OH-a12)の製造

[0244] [化37]



[0245] 実施例2-6の中間体である4-[3-(2,4-ビス-アリロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イル]-安息香酸(F61-03、25mg、57 μ mol)に、25%臭化水素-酢酸(3.5mL)を加え、室温で1時間半撹拌した。その後、45度で終夜撹拌した。減圧下溶媒をある程度留去し、トルエン、アセトニトリルを加え共沸させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム、メタノール)で精製し、4-[3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イル]-安息香酸(OH-a12:11.8mg、58%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):356[M+H]⁺。;保持時間:4.09分。

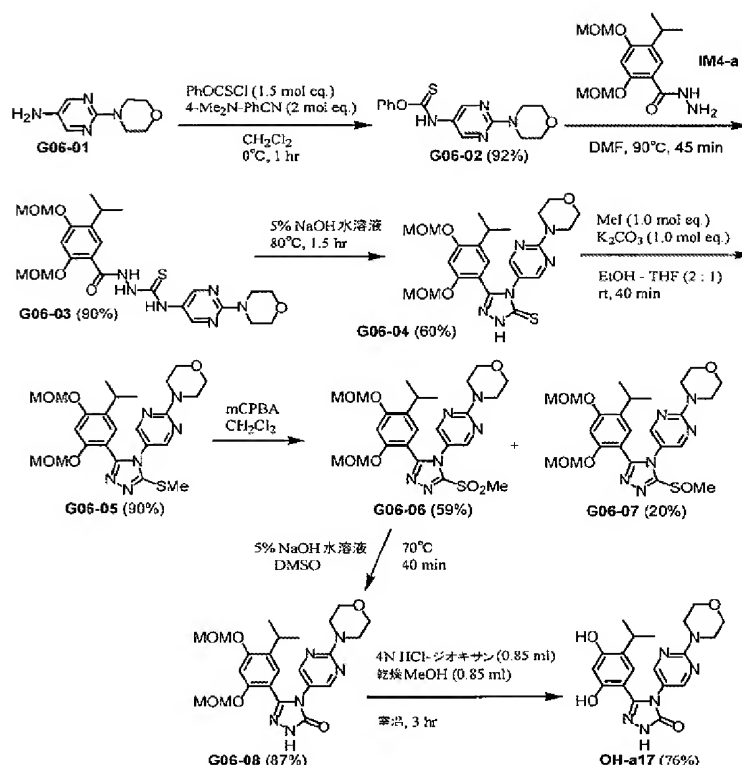
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃:CD₃OD=3:1) δ 0.86(d、J=6.8Hz、6H)、3.02(sept.、J=6.8Hz、1H)、6.33(s、1H)、6.61(s、1H)、7.39(d、J=8.6Hz、2H)、8.14(d、J=8.6Hz、2H)。

[0246] 実施例2-12

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[2-(モルホリン4-イル)-ピリミジン-5-イル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a17)の製造

[0247] [化38]

スキーム2-12



[0248] 第一工程 G06-02の製造

アルゴン雰囲気中、氷冷攪拌下、G06-01 [Heterocycles、6巻(12号)、1999-2004(1977)。; 161mg、0.893mmol]、及び、4-(ジメチルアミノ)ベンズニトリル(261mg、1.79mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液中に、フェニルクロロチオノーフォルメート(0.180mL、231mg、1.34mmol)を加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(5mL)及び5%炭酸水素ナトリウム(5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた褐色固体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン-メタノール)により精製し、表題化合物(G06-02:黄色固体、261mg、92%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS): 317 [M+H]⁺; 保持時間: 5.82分。

[0249] 第二工程 G06-03の製造

アルゴン雰囲気中、室温攪拌下、G06-02 [261mg、0.825mmol]のジメチルホ

ルムアミド(3mL)溶液中に、IM4-a(271mg、0.908mmol)を加え、90度で45分間加熱攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体をエーテル-ヘキサンで洗浄し、表題化合物(G06-03:白色固体、388mg、90%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):521 $[M+H]^+$ 、543 $[M+Na]^+$ 。;保持時間:5.97分。

NMR[400MHz、 $CDCl_3$ 、TMS]ppm:1.000(6H、d、 $J=7.0$ Hz)、3.134(1H、sept.、 $J=7.0$ Hz)、3.492(3H、s)、3.580(3H、s)、3.74-3.82(8H、m)、5.252(2H、s)、5.468(2H、s)、7.004(1H、s)、7.743(1H、s)、8.365(2H、s)、9.153(1H、bs)、11.26(1H、b)、12.06(1H、b)。

[0250] 第三工程 G06-04の製造

G06-03(380mg、0.73mmol)、及び、1.25M水酸化ナトリウム水溶液(10mL、12.5mmol)の混合物を、80℃で1.5時間加熱攪拌した。氷冷下、反応液に1M硫酸水素カリウム水溶液を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、表題化合物(G06-04:無色泡状、220mg、60%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):503 $[M+H]^+$ 、525 $[M+Na]^+$ 。;保持時間:6.15分。

1H -NMR[400MHz、 $CDCl_3$ 、TMS]ppm:1.181(6H、d、 $J=7.0$ Hz)、3.232(1H、sept.、 $J=7.0$ Hz)、3.271(3H、s)、3.487(3H、s)、3.73-3.83(8H、m)、4.906(2H、s)、5.196(2H、s)、6.861(1H、s)、7.217(1H、s)、8.227(2H、s)、11.745(1H、s)。

[0251] 第四工程 G06-05の製造

アルゴン雰囲気中、室温攪拌下、G06-04(208mg、0.414mmol)、固形炭酸カリウム(57mg、0.414mmol)、エタノール(3mL)、及び、テトラヒドロフラン(1.5

mL)の混合物中に、ヨウ化メチル(0.026mL、59mg、0.414mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。氷冷下、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた無色飴状物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1.ヘキサン-酢酸エチル;2.酢酸エチル-メタノール)により精製し、表題化合物(G06-05:無色泡状、193mg、90%)を得た。LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):517 $[M+H]^+$ 、539 $[M+Na]^+$ 。;保持時間:6.29分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz、 CDCl_3 、TMS]ppm:1.185(6H、d、 $J=7.0\text{Hz}$)、2.745(3H、s)、3.228(1H、sept.、 $J=7.0\text{Hz}$)、3.247(3H、s)、3.480(3H、s)、3.73-3.83(8H、m)、4.896(2H、s)、5.179(2H、s)、6.823(1H、s)、7.326(1H、s)、8.117(2H、s)。

[0252] 第五工程 G06-06(スルホン)及びG06-07(スルフォキシド)の製造

アルゴン雰囲気中、氷冷攪拌下、G06-05(191mg、0.37mmol)のジクロロメタン(3mL)溶液中に3-クロロ過安息香酸(65mg、0.38mmol)を加え、氷冷下50分間攪拌した。次いで、氷冷攪拌下、3-クロロ過安息香酸(27mg、0.15mmol)を追加し、氷冷下70分間攪拌した。更に、氷冷攪拌下、3-クロロ過安息香酸(36mg、0.21mmol)を加え、氷冷下1時間40分間、更に、室温で3時間攪拌した。氷冷下、反応液に亜硫酸ナトリウム(126mg、1mmol)の水(5mL)溶液を加え、氷冷下10分間攪拌した。最後に、固形炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を合して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた無色飴状物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1.ヘキサン-酢酸エチル;2.酢酸エチル-メタノール)により精製し、表題スルホン(G06-06:無色泡状、119mg、59%)、及び、表題スルフォキシド(G06-07:無色泡状、39mg、20%)を得た。

G06-06(スルホン)

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):549 $[M+H]^+$ 、571 $[M+Na]^+$ 。;保持時間:6.20分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz、 CDCl_3 、TMS]ppm: 1. 189(6H、d、 $J=7.0\text{Hz}$)、3. 238(1H、sept.、 $J=7.0\text{Hz}$)、3. 279(3H、s)、3. 488(3H、s)、3. 565(3H、s)、3. 742(4H、t、 $J=4.6\text{Hz}$)、3. 814(4H、t、 $J=4.6\text{Hz}$)、4. 937(2H、s)、5. 199(2H、s)、6. 867(1H、s)、7. 296(1H、s)、8. 226(2H、s)。

G06-07(スルホキシド)

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI、POS):533 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。;保持時間:5. 62分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz、 CDCl_3 、TMS]ppm: 1. 191(6H、d、 $J=7.0\text{Hz}$)、3. 241(1H、sept.、 $J=7.0\text{Hz}$)、3. 260(3H、s)、3. 320(3H、s)、3. 489(3H、s)、3. 73-3. 77(4H、m)、3. 80-3. 85(4H、m)、4. 917(2H、s)、5. 198(2H、s)、6. 865(1H、s)、7. 318(1H、s)、8. 237(2H、s)。

[0253] 第六工程 G06-08の製造

室温攪拌下、G06-06(スルホン、115mg、0. 21mmol)のジメチルスルホキシド(0. 84mL)溶液中に、1. 25M水酸化ナトリウム水溶液(0. 84mL、1. 05mmol)を加え、70度で40分間加熱攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた無色飴状物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、表題化合物(G06-08:無色泡状、89mg、87%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI、POS):487 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。;保持時間:5. 605分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz、 CDCl_3 、TMS]ppm: 1. 194(6H、d、 $J=7.0\text{Hz}$)、3. 240(1H、sept.、 $J=7.0\text{Hz}$)、3. 245(3H、s)、3. 486(3H、s)、3. 710-3. 755(4H、m)、3. 755-3. 800(4H、m)、4. 884(2H、s)、5. 190(2H、s)、6. 850(1H、s)、7. 254(1H、s)、8. 163(2H、s)、9. 521(1H、s)。

[0254] 第七工程

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[2-(モルホリン4-イル)-ピリミジン-5-イル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH

—a17)の製造

アルゴン雰囲気中、氷冷攪拌下、G06-08(85mg、0.175mmol)のメタノール(0.85mL)溶液中に、塩酸の1,4-ジオキサン溶液(4規定、0.85mL、3.4mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を冷5%炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)－飽和食塩水中に注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた白色固体をエーテル－ヘキサンで洗浄して、表題化合物(OH-a17:白色固体、53mg、76%)を得た。

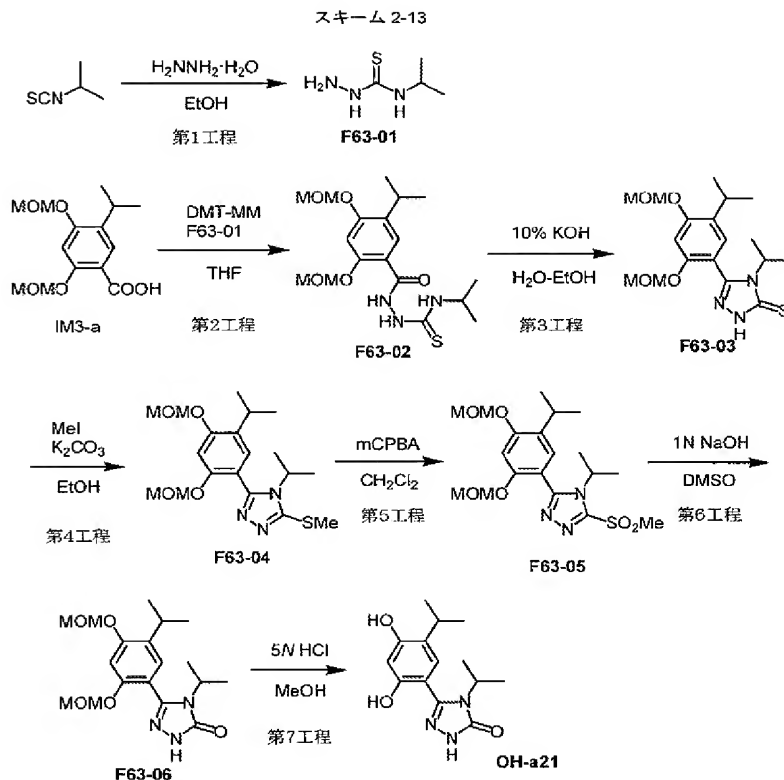
LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):399 $[M+H]^+$ 、421 $[M+Na]^+$ 。;保持時間:4.400分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz、DMSO- d_6 、TMS]ppm:1.071(6H、d、 $J=7.0\text{Hz}$)、3.022(1H、sept.、 $J=7.0\text{Hz}$)、3.60-3.68(8H、m)、6.248(1H、s)、6.984(1H、s)、8.150(2H、s)、9.40-9.70(2H、b)、11.94(1H、b)。

[0255] 実施例2-13

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-イソプロピル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a21)の合成

[0256] [化39]



[0257] 第1工程

F63-01の合成

氷冷撹拌下、ヒドラジン1水和物(2.88g、56.4mmol)のエタノール(10mL)溶液中に、イソプロピルイソシアネート(2-イソチオシアナト-プロパン)(3.0mL、28.2mmol)を加えた。室温で30分撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルムで抽出し、抽出液を水で2回洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去した。得られた個体を減圧乾燥し、F63-01(白色固体、3.59g、95.8%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS): 134 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 保持時間: 2.19分。

^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.26(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)、3.71(s, 2H)、4.49–4.58(m, 1H)、7.14(bs, 1H)、7.25(br, 1H)。

[0258] 第2工程

F63-02の合成

室温下、5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ安息香酸(2.00g、7.05

mmol)と第1工程で得られたF63-01(984.0mg、7.39mmol)のジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド_n水和物(DMT-MM、2.34g)を加え、攪拌した。3時間後、DMT-MM(250.4mg)をさらに加えた。1時間攪拌後、水を加え反応を止め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去した。得られた個体を減圧乾燥し、F63-02(白色固体、2.82g、100%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):400[M+H]⁺。;保持時間:6.32分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1.23(d、J=7.0Hz、6H)、1.23(d、J=7.0Hz、6H)、3.26(sept.、J=7.0Hz、1H)、3.51(s、3H)、3.58(s、3H)、4.40-4.49(m、1H)、5.27(s、2H)、5.43(s、2H)、6.99(s、1H)、7.97(s、1H)。

[0259] 第3工程

4-イソプロピル-5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F63-03)

室温下、第2工程で得られたF63-02(2.81g、7.04mmol)に、10%水酸化カリウム水溶液(20mL)と5%水酸化カリウム-エタノール溶液(5mL)を加えた。90℃で13時間攪拌した。室温にした後、クロロホルムと飽和食塩水を加えしばらく攪拌した。その後、反応溶液をクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、橙色泡状物質を得た。ヘキサン-酢酸エチル(2:1)で懸濁精製後、固体を濾取し減圧乾燥した。濾液は、減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマト(ヘキサン、酢酸エチル)で精製した。合わせて4-イソプロピル-5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F63-03、白色固体、1.96g、73%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):382[M+H]⁺。;保持時間:6.59分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1.20(d、J=7.0Hz、6H)、1.50(d、J=7.0

Hz、6H)、3. 29(sept.、J=7. 0Hz、1H)、3. 41(s、3H)、3. 52(s、3H)、4. 62(sept.、J=7. 0Hz、1H)、5. 12(s、2H)、5. 26(s、2H)、7. 00(s、1H)、7. 10(s、1H)、10. 53(s、1H)。

[0260] 第4工程

4-イソプロピル-3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール(F63-04)

反応容器に4-イソプロピル-5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(F63-03、1. 96g、5. 14mmol)と炭酸カリウム(710. 4mg、5. 14mmol)を量りとり、エタノール(30 mL)を加えた後、ヨウ化メチル(0. 32mL、5. 14mmol)を加えた。80℃で1時間加熱攪拌した後、室温に戻し減圧下溶媒を留去した。反応系に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、黄色アメ状物質を得た。シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム、メタノール)で精製し、4-イソプロピル-3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール(F63-04、淡黄色アメ状物質、1. 93g、95%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z(ESI、POS): 396[M+H]⁺。; 保持時間: 6. 49分。

[0261] 第5工程

4-イソプロピル-3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-5-メチルスルホニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール(F63-05)

氷冷攪拌下、4-イソプロピル-3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール(F63-04、1. 93g、4. 87mmol)の塩化メチレン(10mL)溶液に、3-クロロ過安息香酸(4. 20g、24. 4mmol)を加えた。室温で2時間攪拌後、再び氷冷し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。しばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、淡黄色泡状物質を得た。シリカゲルカラムクロマト(ヘキサン、酢酸エチル)で精製し、4-イソプロピル-3-(5

ーイソプロピルー2, 4ービスーメキシメキシフェニル)ー5ーメチルスルホニル4Hー[1, 2, 4]トリアゾール(F63ー05、無色泡状物質、1. 65g、79%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):428[M+H]⁺。;保持時間:6. 56分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1. 20(d, J=7. 0Hz、6H)、1. 51(d, J=7. 0Hz、6H)、3. 30(sept.、J=7. 0Hz、1H)、3. 39(s、3H)、3. 53(s、3H)、3. 63(s、3H)、4. 69(sept.、J=7. 0Hz、1H)、5. 11(s、2H)、5. 27(s、2H)、7. 02(s、1H)、7. 16(s、1H)。

[0262] 第6工程

4ーイソプロピルー5ー(5ーイソプロピルー2, 4ービスーメキシメキシフェニル)ー2, 4ージヒドロー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーオン(F63ー06)

室温下、4ーイソプロピルー3ー(5ーイソプロピルー2, 4ービスーメキシメキシフェニル)ー5ーメチルスルホニル4Hー[1, 2, 4]トリアゾール(F63ー05、1. 63g、3. 82mmol)のジメチルスルホキシド(11mL)溶液中に水酸化ナトリウム水溶液(1. 0M水溶液、9mL)を加えた。90ー100℃で12時間加熱攪拌した。室温とした後、水を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、水で2回洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、白色固体を得た。ジエチルエーテルで懸濁精製後、濾過で得られた固体を減圧乾燥し、4ーイソプロピルー5ー(5ーイソプロピルー2, 4ービスーメキシメキシフェニル)ー2, 4ージヒドロー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーオン(F63ー06、白色固体、1. 09g、78%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):366[M+H]⁺。;保持時間:5. 88分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1. 21(d, J=7. 0Hz、6H)、1. 46(d, J=7. 0Hz、6H)、3. 28(sept.、J=7. 0Hz、1H)、3. 43(s、3H)、3. 52(s、3H)、3. 93(sept.、J=7. 0Hz、1H)、5. 14(s、2H)、5. 25(s、2H)、6. 99(s、1H)、7. 16(s、1H)、8. 93(s、1H)。

[0263] 第7工程

5ー(2, 4ージヒドロキシー5ーイソプロピルフェニル)ー4ーイソプロピルー2, 4ージヒドロー[1, 2, 4]トリアゾールー3ーオン(F63ー07)

4-イソプロピル-5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(F63-06、1.03g、2.82mmol)のメタノール(13mL)溶液中に、5規定塩酸(7mL)を加え、終夜撹拌した。反応溶液を氷冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、白色固体を得た。シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム、メタノール)で荒く精製した後、シリカゲルカラムクロマト(NHシリカ、ジエチルエーテル、メタノール)で精製し、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-イソプロピル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a21、白色固体、581mg、74%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):278[M+H]⁺;保持時間:4.38分。

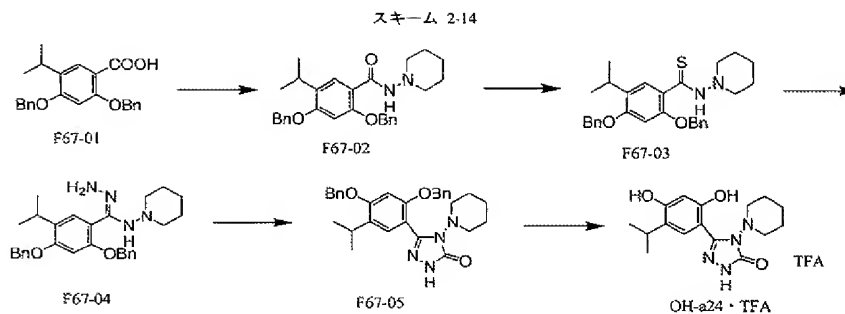
FAB-MS: m/z (POS):278[M+H]⁺;融点:261-262度(dec.)。

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 1.11(d, J=7.0Hz, 6H)、1.31(d, J=6.8Hz, 6H)、3.08(sept., J=7.0Hz, 1H)、3.80(sept., J=6.8Hz, 1H)、6.45(s, 1H)、6.88(s, 1H)、9.69(bs, 2H)、11.47(bs, 1H)。

[0264] 実施例2-14

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-ピペリジン-1-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a24)トリフロロ酢酸塩の製造

[0265] [化40]



[0266] 第一工程 2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-ピペリジン-1-イ

ルーベンズアミド (F67-02) の製造

試験管に2, 4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル安息香酸 (F67-01:18 mg、0. 5mmol)、ジメチルホルムアミド (2mL)、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (72mg、0. 55mmol) を加え、1-アミノ-ピペリジン (0. 059mL、0. 55 mmol) を加えた。反応液を0℃で攪拌しながら、ジメチルホルムアミド (1mL)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (105mg、0. 55mmol)、トリエチルアミン (0. 15mL、1. 1mmol) の混合溶液をゆっくり加えた。更に、反応液をゆっくり室温に戻しながら、一昼夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で4回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (F67-02:198mg、86. 4 %) を得た。

LC/MS (測定条件 5): m/z (ESI, POS): 459 [M+H]⁺; 保持時間: 7. 44分。

[0267] 第二工程 2, 4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-ピペリジン-1-イル-チオベンズアミド (F67-03) の製造

試験管に、2, 4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-ピペリジン-1-イル-ベンズアミド (F67-02:198mg、0. 43mmol)、トルエン (5mL)、ローソン試薬 (157mg、2回に分けて加えた) を入れ、2時間半加熱還流した。反応終了後、反応液を減圧濃縮した。得られた泡状の物質は、精製することなく次反応へ付することとした。

LC/MS (測定条件 5): m/z (ESI, POS): 475 [M+H]⁺; 保持時間: 7. 86分。

[0268] 第三工程 2, 4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-ピペリジン-1-イル-ベンゼン-カルボヒドラゾンアミド (F67-04) の製造

試験管に、2, 4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-ピペリジン-1-イル-チオベンズアミド (前工程の未精製品: F67-03)、エタノール (5mL)、ヒドラジン-水和物 (0. 5mL) を加え、1時間半、加熱還流した。反応終了後、数回に渡りトルエンを加えながら、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣は、精製することなく次反応へ付することとした。

LC/MS(測定条件 5): m/z (ESI, POS):473 $[M+H]^+$;保持時間:3.51分。

[0269] 第四工程 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ピペリジン-1-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F67-05)の製造

試験管に、2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-N-ピペリジン-1-イル-ベンゼン-カルボヒドラゾンアミド(前工程の未精製品:F67-04)、テトラヒドロフラン(3mL)、トリホスゲン(42mg)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、メタノール、炭酸水素ナトリウムを加え、しばらく攪拌した後、固形物をろ別した。得られた母液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標題化合物(F67-05:92mg, 36.7%)を得た。

LC/MS(測定条件 5): m/z (ESI, POS):499 $[M+H]^+$;保持時間:7.44分。

[0270] 第五工程 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ピペリジン-1-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a24) トリフルオロ酢酸塩の製造

試験管に、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ピペリジン-1-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(F67-05:92mg, 0.18mmol)、塩化メチレン(2mL)、三塩化ホウ素の塩化メチレン溶液(1mol/L, 1mL)を加え、室温で1時間、攪拌した。反応終了後、メタノール、炭酸水素ナトリウムを加え、固形物をろ別した。得られた母液を減圧濃縮し、残渣を分取HPLCにて精製し、標題化合物(OH-a24トリフルオロ酢酸塩、9.5mg, 16.6%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):319 $[M+H]^+$;保持時間:5.74分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS)ppm:

11.8(1H, s)、9.94(1H, s)、9.75(1H, s)、7.74(1H, s)、6.38(1H, s)、3.70-3.45(2H, brs)、3.12(1H, sept, $J=6.6\text{Hz}$)、3.20-2.90(2H, brs)、1.80-1.40(6H, brs)、1.15(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)

[0271] 実施例2-15

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a26)1塩酸塩の製造

実施例2-16のF93-06の代わりに、(2-モルホリン-4-イル-エチル)-チオカルバミン酸 O-フェニル エステルを用い、実施例2-16と同様にして、表題化合物(OH-a26・1塩酸塩)を合成した。

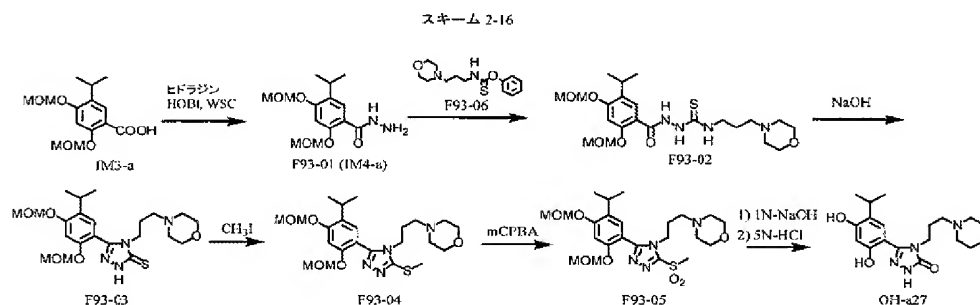
LC/MS(測定条件6):m/z(ESI, POS):349[M-HCl+H]⁺。;保持時間:3.86分。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.13(d, J=7.0Hz, 6H)、2.96-3.14(m, 3H)、3.59-3.74(m, 2H)、4.10(t, J=6.1Hz, 2H)、3.94(bd, J=12.3Hz, 2H)、6.56(s, 1H)、7.00(s, 1H)、9.86(s, 1H)、10.03(s, 1H)、10.32(br, 1H)、11.92(s, 1H)。

[0272] 実施例2-16

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[3-(モルホリン4-イル)-プロピル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a27)の製造

[0273] [化41]



[0274] 第一工程 F93-01(IM4-a)の製造

100mLのフラスコにIM3-a(1137mg、4mmol)、ヒドラジン・1水和物(240mg、4.8mmol)及びジメチルホルムアミド(15mL)を加え、これに氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(656mg、4.8mmol)と1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(932mg、4.86mmol)を加え20時間攪

拌した。反応液に水(100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を加えた後、酢酸エチル(100mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し標題粗化合物(F93-01:1302mg)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):299[M+H]⁺;保持時間:4.69分。

[0275] 第二工程 F93-02の製造

50mLのフラスコに粗F93-01(298mg、1.0mmol)、F93-06(280mg、1.5mmol)及びエタノール(15mL)を加え2時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し標題粗化合物(F93-02)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):485[M+H]⁺;保持時間:3.36分。

[0276] F93-06の製造

100mLのフラスコに3-モノホリノプロピルアミン(288.4mg、2mmol)、無水ジクロロメタン(10mL)を加え、これに氷冷下、O-フェニルクロロチオノホルメート(332 μ L、2.4mmol)とピリジン(232 μ L、2.88mmol)を加え2時間攪拌した。反応液に水(10mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加えクロロホルム(15mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、標題化合物(F93-06:425mg、収率75.7%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):281[M+H]⁺;保持時間:1.08分。

[0277] 第三工程 F93-03の製造

第二工程で得られた粗化合物(F93-02、465mg)を10%水酸化カリウム水溶液(12mL)と5%水酸化カリウムのエタノール溶液(6mL)に溶解し、1.5時間過熱還流した。反応液を濃縮後、残渣に水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で2回抽出した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(F93-03:247mg、収率52.0%、3工程通算)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):467[M+H]⁺;保持時間:3.30分。

[0278] 第四工程 F93-04の製造

F93-03(247mg、0.52mmol)をエタノール(8mL)に溶解し、炭酸カリウム(72

mg、0.52mmol)、よう化メチル(33 μ L、0.52mmol)を加え1時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(10mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で2回抽出した。有機層を減圧濃縮し標題粗化合物(F93-04、234mg)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):481[M+H]⁺;保持時間:3.11分。

[0279] 第5工程 F93-05の製造

粗F93-04(234mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解した後、m-クロロ過安息香酸(345mg、2mmol)を加え20時間攪拌した。反応液にクロロホルム(20mL)と10%亜硫酸水素カリウム溶液(30mL)を加え10分間攪拌後、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(F93-05:147mg、収率55.1%、2工程通算)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):513[M+H]⁺;保持時間:3.40分。

[0280] 第六工程

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[3-(モルホリン4-イル)-プロピル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a27)の製造

F93-05(91mg、0.177mmol)をジメチルスルホキシド(0.5mL)に溶解した後、3規定の水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え90℃で、1.5時間攪拌した。反応液に水(15mL)を加えた後、酢酸エチル(15mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール(2mL)に溶解し、5規定の塩酸(1.5mL)を加え55℃で1時間攪拌した。残渣を濃縮後、メタノール(6mL)に溶解し、シリカゲル(350mg)を加え減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1—3:1)で精製し、標題化合物(OH-a27:53mg、収率82.6%)を得た。

LC/MS(測定条件4):m/z(ESI、POS):363[M+H]⁺;保持時間:6.42分。

¹H-NMR(400MHz、CD₃OD、ppm):7.06(1H、s)、6.43(1H、s)、4.61(2H、brs)、3.78(2H、brs)、3.75(4H、brs)、3.18(1H、m)、2.86(4H、brs)、1.98(2H、m)、1.19(6H、d、J=6.95)

[0281] 実施例2-17

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)プロピル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a30)の製造

実施例2-2(B)の4-モルホリン4-イルメチルフェニルアミン(F45-000)の代わりにN-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノンを用い、実施例2-2(B)と同様の工程により、1工程にてN-(3-イソチオシアナトプロピル)-2-ピロリジノンを得た。このものを用い、実施例2-13と同様の工程により、7工程にて表題化合物(OH-a30)を得た。

LC/MS(測定条件1):m/z(ESI, POS):361[M+H]⁺;保持時間:4.10分。

¹H-NMR[400MHz, CDCl₃+CD₃OD(3滴)] δ 1.20(d, J=7.0Hz, 6H)、1.82-2.00(m, 4H)、2.34(t, J=7.9Hz, 2H)、3.14-3.28(m, 5H)、3.62-3.70(m, 2H)、6.40(s, 1H)、7.30(s, 1H)。

[0282] 実施例2-18

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(2-メトキシエチル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a32)の製造

実施例3-14の化合物(SFN-a32)のビス(メキシメチル)保護体から、実施例2-12の第六工程と同様にして、表題化合物(OH-a32)のビス(メキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例1-1の第七工程と同様に脱保護し、標記化合物(OH-a32)を得た。

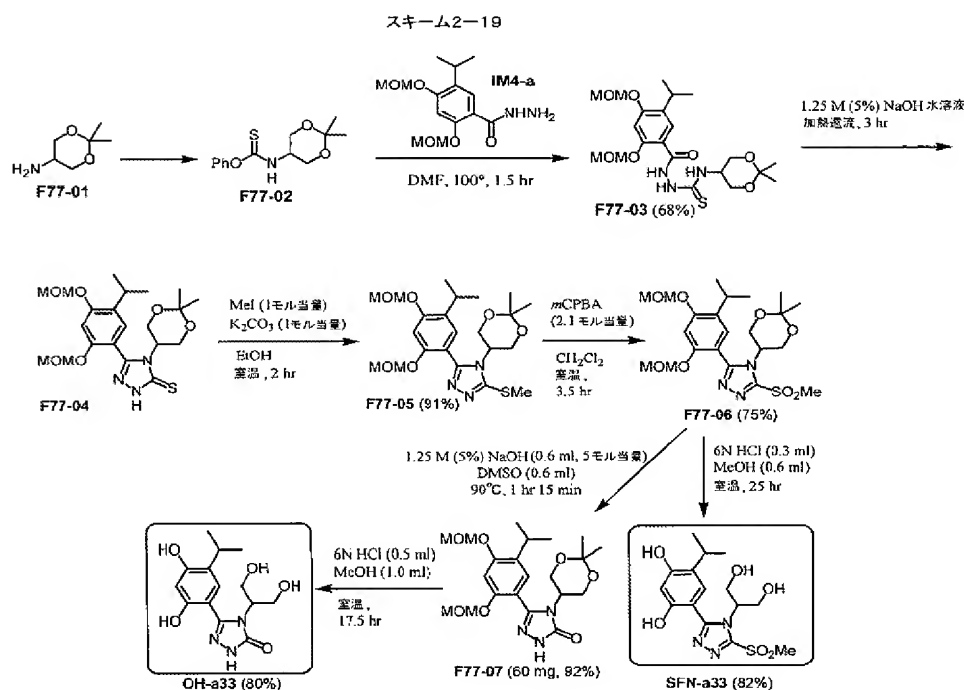
LC/MS(測定条件3):m/z(ESI, POS):294[M+H]⁺;保持時間:3.99分。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃:CD₃OD=3:1, ppm):7.25(1H, s)、6.39(1H, s)、3.91(2H, t, J=5.86Hz)、3.57(2H, t, J=5.86Hz)、3.24(3H, s)、3.23(1H, m)、1.20(6H, d, J=6.96Hz)

[0283] 実施例2-19

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a33)の製造

[0284] [化42]



[0285] 第一工程 F77-02の製造

文献(Chem. Pharm. Bull.、44巻、12号、2205-2212、1996年。)既知の5-アミノ-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン(F77-01)から、実施例2-12の第一工程と同様にして合成した。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):268[M+H]⁺、210。;保持時間:6.007分。

¹H-NMR[400MHz、CDCl₃、TMS]ppm:1.464(3H, s)、1.532(3H, s)、3.875-4.050(2H, m)、4.150-4.270(3H, m)、7.07-7.13(2H, m)、7.21-7.36(1H, m)、7.38-7.47(2H, m)、7.595(1H, d, J=7.7Hz)。

[0286] 第二工程 F77-03の製造

アルゴン雰囲気中、IM4-a(180mg、0.603mmol)、及び、F77-02[161mg、0.603mmol]のジメチルホルムアミド(2mL)溶液を、油浴上、浴温100度で1.5時間加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去

、減圧下溶媒を留去し、得られた黄色飴状物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、表題化合物(F77-03:無色泡状、194 mg、68%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):472 $[M+H]^+$ 、494 $[M+Na]^+$ 、414。;保持時間:6.31分。

1H -NMR[400MHz、 $CDCl_3$ 、TMS]ppm:1.220(6H、d、 $J=6.9$ Hz)、1.446(3H、s)、1.641(3H、s)、3.243(1H、sept.、 $J=6.9$ Hz)、3.499(3H、s)、3.564(3H、s)、3.856(2H、m)、4.143(2H、m)、4.399(1H、dt、 $J_d=8.3$ Hz、 $J_t=2.5$ Hz)、5.256(2H、s)、5.408(2H、s)、6.967(1H、s)、7.496(1H、d、 $J=8.3$ Hz)、8.011(1H、s)、8.00-11.5(2H、b)。

[0287] 第三工程 F77-04の製造

F77-03(165mg、0.35mmol)、及び、1.25M水酸化ナトリウム水溶液(5mL、6.25mmol)の混合物を、3時間加熱還流した。氷冷下、反応液に1M硫酸水素カリウム水溶液(6.25mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた無色飴状物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、表題化合物(F77-04:無色泡状、113mg、71%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):454 $[M+H]^+$ 、396。;保持時間:6.75分。

1H -NMR[400MHz、 $CDCl_3$ 、TMS]ppm:1.206(6H、d、 $J=7.0$ Hz)、1.370(3H、s)、1.684(3H、s)、3.276(1H、sept.、 $J=7.0$ Hz)、3.435(3H、s)、3.533(3H、s)、3.75(2H、m)、4.311(1H、m)、5.159(2H、s)、5.281(2H、s)、5.40(2H、m)、7.051(1H、s)、7.133(1H、s)。

[0288] 第四工程 F77-05の製造

アルゴン雰囲気中、室温攪拌下、F77-04(133mg、0.293mmol)、及び、固形炭酸カリウム(40.5mg、0.293mmol)のエタノール(2mL)懸濁液中に、ヨウ化メチル(0.0182mL、42mg、0.293mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (F77-05: 黄色泡状、125mg、91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz, CDCl_3 , TMS] ppm: 1. 206 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、1. 369 (3H, s)、1. 573 (3H, s)、2. 837 (3H, s)、3. 275 (1H, sept., $J=7.0\text{Hz}$)、3. 394 (3H, s)、3. 526 (3H, s)、3. 80 (2H, m)、4. 340 (1H, tt, $J=11.0, 5.5\text{Hz}$)、4. 510 (2H, t, $J=11.0\text{Hz}$)、5. 104 (2H, s)、5. 267 (2H, s)、7. 017 (1H, s)、7. 232 (1H, s)。

[0289] 第五工程 F77-06の製造

アルゴン雰囲気中、氷冷攪拌下、F77-05 (123mg、0. 263mmol) のジクロロメタン (2mL) 溶液中に3-クロロ過安息香酸 (95mg、0. 55mmol) を加え、室温で3. 5時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加えて希釈し、亜硫酸ナトリウム水溶液、次いで食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた無色泡状物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (F77-06: 無色泡状、98mg、75%) を得た。

G06-06 (スルホン)

LC/MS (測定条件 3): m/z (ESI, POS): 500 $[M+H]^+$ 、522 $[M+Na]^+$ 。; 保持時間: 6. 74分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz, CDCl_3 , TMS] ppm: 1. 217 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、1. 353 (3H, s)、1. 501 (3H, s)、3. 296 (1H, sept., $J=7.0\text{Hz}$)、3. 412 (3H, s)、3. 533 (3H, s)、3. 660 (3H, s)、3. 84 (2H, m)、4. 57-4. 70 (3H, m)、5. 138 (2H, s)、5. 289 (2H, s)、7. 071 (1H, s)、7. 208 (1H, s)。

[0290] 第六工程 F77-07の製造

室温攪拌下、F77-06 (75mg、0. 15mmol) のジメチルスルホキシド (0. 6mL) 溶液中に、1. 25M水酸化ナトリウム水溶液 (0. 6mL、0. 75mmol) を加え、90度で1時間15分間加熱攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応液に塩化アンモニウム水溶

液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた無色飴状物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサンー酢酸エチル）により精製し、表題化合物（F77-07：無色泡状、60mg、92%）を得た。

LC/MS（測定条件 3）： m/z （ESI、POS）：438 $[M+H]^+$ 、460 $[M+Na]^+$ 、380。；保持時間：6.054分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz、 CDCl_3 、TMS]ppm：1.210 (6H、d、 $J=6.9\text{Hz}$)、1.360 (3H、s)、1.635 (3H、s)、3.271 (1H、sept.、 $J=6.9\text{Hz}$)、3.453 (3H、s)、3.531 (3H、s)、3.69–3.80 (2H、m)、3.959 (1H、tt、 $J=11.2$ 、 5.5Hz)、4.816 (2H、t、 $J=11.2\text{Hz}$)、5.169 (2H、s)、5.269 (2H、s)、7.022 (1H、s)、7.161 (1H、s)、9.442 (1H、s)。

[0291] 第七工程

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(OH-a33)の製造

氷冷攪拌下、F77-07 (58mg、0.133mmol) のメタノール (1.0mL) 溶液中に、6規定塩酸水溶液 (0.5mL、3.0mmol) を加え、室温で17.5時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (5mL) 及び飽和食塩を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を合して食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去し、得られた白色固体をエーテルで洗浄して、表題化合物 (OH-a33：白色固体、33mg、80%) を得た。

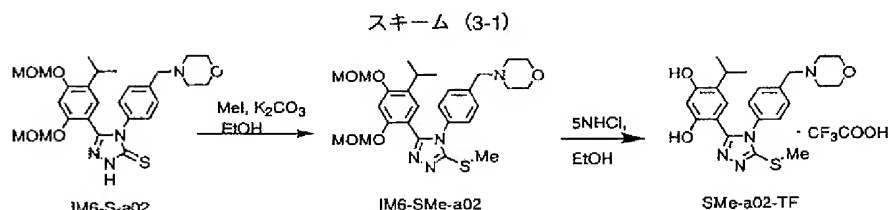
LC/MS（測定条件 1）： m/z （ESI、POS）：310 $[M+H]^+$ 、332 $[M+Na]^+$ 。；保持時間：2.54分。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、TMS]ppm：1.108 (6H、d、 $J=6.8\text{Hz}$)、3.067 (1H、sept.、 $J=6.8\text{Hz}$)、3.60–3.80 (5H、m)、4.81 (2H、bs)、6.424 (1H、s)、6.963 (1H、s)、9.50–9.70 (1H、b)、9.612 (1H、s)、11.624 (1H、s)。

[0292] 実施例3-1

4-イソプロピル-6-{5メチルスルファニル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール トロフロロ酢酸塩(SMe-a02-TF)の製造

[0293] [化43]



[0294] 第一工程 4-{4-[3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-5-メチルスルファニル-[1,2,4]トリアゾール-4-イル]-ベンジル}-モルホリン(IM6-SMe-a02)の製造

50mLナス型フラスコに、5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン(IM6-S-a02:292mg、0.57mmol)、炭酸カリウム(78.6mg、0.57mmol)及びエタノール(5mL)を入れ、続いてヨウ化メチル(0.035mL、0.57mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応液をろ過し、母液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(IM6-SMe-a02:206mg、39.1%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):529[M+H]⁺;保持時間:3.34分。

[0295] 第二工程 4-イソプロピル-6-{5-メチルスルファニル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール(SMe-a02-TF)の製造

50mLナス型フラスコに、4-{4-[3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-5-メチルスルファニル-[1,2,4]トリアゾール-4-イル]-ベンジル}-モルホリン(IM6-SMe-a02:150mg、0.284mmol)、エタノール(1.5mL)、続いて5規定塩酸(1.5mL)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、

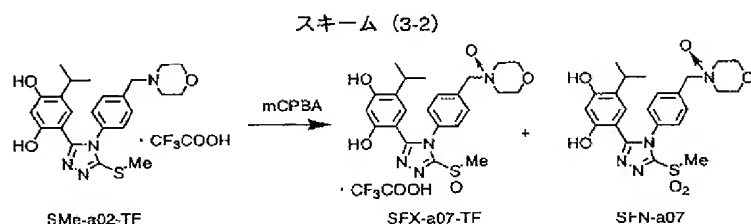
10規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を、分取HPLCにて精製し、標題化合物(SMe-a02-TF:32.6mg、20%)を得た。

LC/MS(測定条件6):m/z(ESI、POS):441[M+H]⁺;保持時間:4.25分。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD、TMS)ppm:7.77(2H、d、J=8.4Hz)、7.61(2H、d、J=8.4Hz)、6.80(1H、s)、6.36(1H、s)、4.48(2H、s)、4.10-3.90(2H、br)、3.90-3.60(2H、br)、2.72(1H、sept、J=6.4Hz)。

[0296] 実施例3-2

4-イソプロピル-6-{5-メチルスルフィニル-4-[4-(モルホリン-4-オキシド-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール トリフロロ酢酸塩(SFX-a07-TF)及び4-イソプロピル-6-{5-メタンスルホニル-4-[4-(モルホリン-4-オキシド-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}ベンゼン-1,3-ジオール(SFN-a07)の製造

[0297] [化44]



試験管に4-イソプロピル-6-{5-メチルスルファニル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール トリフロロ酢酸塩(SMe-a02-TF:41.4mg、0.093mmol)、塩化メチレン(2mL)を入れ、続いてメタクロ過安息香酸(38mg、0.372mmol)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を、分取HPLCにて精製し、標題化合物(SFX-a07-TF:20.6mg、37.8%)及び標題化合物(SFN-a07:15.9mg、35%)を得た。

SFX-a07-TF

LC/MS (測定条件6): m/z (ESI, POS): 473 $[M+H]^+$; 保持時間: 3.99分。

MS (FAB, POS) m/z : 473 $[M+H]^+$, 371 $[M-\text{morpholine N-oxide}+H]^+$.

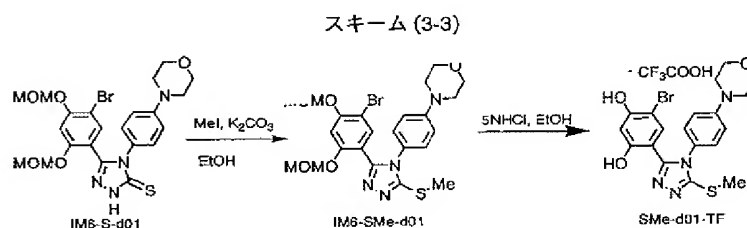
SFN-a07

LC/MS (測定条件6): m/z (ESI, POS): 489 $[M+H]^+$; 保持時間: 4.16分。

[0298] 実施例3-3

4-ブロモ-6-{5メチルスルファニル-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール トリフロロ酢酸塩 (SMe-d01-TF) の製造

[0299] [化45]



[0300] 第一工程 4-{4-[3-(5-ブロモ-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-5-メチルスルファニル-1,2,4]トリアゾール-4-イル}-フェニル}-モルホリン (IM6-SMe-d01) の製造

試験管に5-(5-ブロモ-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-チオン (実施例1-5, IM6-S-d01: 54mg、0.1mmol)、炭酸カリウム (13.8mg、0.17mmol) 及びエタノール (5mL) を入れ、続いてヨウ化メチル (14.2mg、0.1mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、炭酸カリウムを濾過し、母液を濃縮した。得られた粗生成物 (IM6-SMe-d01) は特に精製することなしに、次反応に付すこととした。

LC/MS (測定条件3): m/z (ESI, POS): 551 $[M+H]^+$; 保持時間: 5.86分。

[0301] 第二工程 4-ブロモ-6-{5メチルスルファニル-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール

ル トリフロロ酢酸塩 (SMe-d01-TF) の製造

試験管に4-{4-[3-(5-ブロモ-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-[1,2,4]トリアゾール-4-イル]-フェニル}-モルホリン(IM6-SMe-d01)の粗生成物、エタノール(1mL)、続いて5規定塩酸(1mL)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、10規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を、分取HPLCにて精製し、標題化合物(SMe-d01-TF: 18.5mg, 32%)を得た。

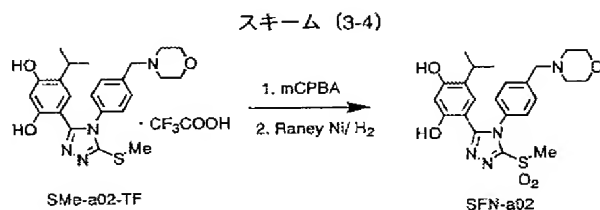
LC/MS(測定条件3): m/z(ESI, NEG): 461 [M+H]⁺; 保持時間: 5.48分。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD, TMS) ppm: 7.23(2H, d, J=9.2)、7.09(2H, d, J=9.2)、6.94(1H, s)、6.81(1H, s)、4.00-3.95(4H, br)、3.40-3.30(4H, br)、2.70(3H, s)。

[0302] 実施例3-4(A)

4-イソプロピル-6-{5-メタンスルホニル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN-a02)の製造

[0303] [化46]



[0304] 試験管に4-イソプロピル-6-{5-メチルスルファニル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール トリフロロ酢酸塩(SMe-a02-TF: 56.8mg, 0.129mmol)、塩化メチレン(3mL)を入れ、続いてメタクロロ過安息香酸(112mg, 0.645mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に、エタノール(3mL)、ラネーニッケルのエタノール懸濁液(0.3mL)を加え、反

応系中を水素で置換した後、室温で5時間30分撹拌した。

反応終了後、反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにて精製し、標題化合物(SFN-a02: 3.7mg, 6.1%)を得た。

LC/MS(測定条件1): m/z (ESI, POS): 473[M+H]⁺; 保持時間: 1.07分。

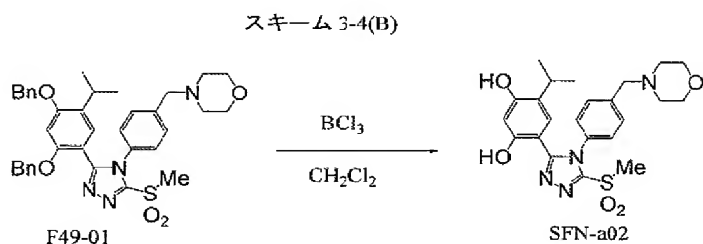
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS) ppm: 7.61(2H, d, J=8.0)、7.46(2H, d, J=8.0)、7.26(1H, s)、6.53(1H, s)、3.80-3.72(4H, m)、3.64(2H, s)、3.50(3H, s)、2.90(1H, sept, J=6.8)、2.60-2.50(4H, br)、0.75(3H, s)、0.73(3H, s)。

MS(FAB, POS) m/z: 473[M+H]⁺, 387[M-morpholine+H]⁺。

[0305] 実施例3-4(B)

4-イソプロピル-6-{5-メタンスルホニル4-[4-(モルホリン4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN-a02)の製造

[0306] [化47]



[0307] 1,3-ビス-ベンジルオキシ-4-イソプロピル-6-{5-メタンスルホニル4-[4-(モルホリン4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン(1.05g, 1.61mmol; 実施例2-2(B)の中間体F45-05と同様に合成した。)の塩化メチレン(8mL)溶液を-20度に冷却し、三塩化硼素の1規定塩化メチレン溶液(8mL, 8.00mmol)を加え、室温まで2時間かけて昇温し、終夜反応させた。再度-20度に冷却し、三塩化硼素の1規定塩化メチレン溶液(1mL, 1.00mmol)を加え、室温まで2時間かけて昇温し反応させた。反応終了後、0℃まで冷却し、炭酸水素ナトリウムを固体でpHが7前後になるまで加えた。不溶物を濾別し、塩化メチレン/メタノール(10/1)混合液30mLで洗浄した。減圧濃縮後得られ

る残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=10/1~2/1)で精製し、表題化合物(SFN-a02:672mg、88.1%)を白色固体として得た。

LC/MS(測定条件1):m/z(ESI、POS):473[M+H]⁺;保持時間:2.19分。

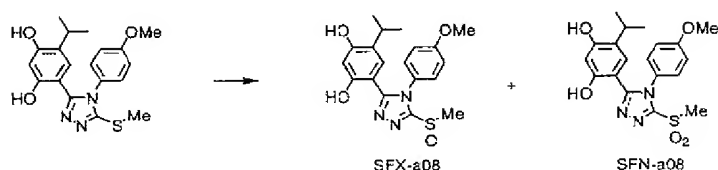
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃、TMS)ppm:7.61(2H、d、J=8.4Hz)、7.45(2H、d、J=8.4Hz)、6.53(1H、s)、6.46(1H、s)、3.74(4H、brt、J=4.6Hz)、3.61(2H、s)、3.50(3H、s)、2.89(1H、sept、J=6.8Hz)、2.51(4H、brt、J=4.6Hz)、0.74(6H、t、J=7.0Hz)。

[0308] 実施例3-5

4-イソプロピル-6-[5-メチルスルフィニル-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(SFX-a08)、及び、4-イソプロピル-6-[5-メタンサルホニル-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN-a08)の製造

[0309] [化48]

スキーム (3-5)



[0310] 実施例1-2及び実施例3-1に準じ、5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ安息香酸ヒドラジド[IM4-a(実施例1-2)]より四工程で4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールを製造した。

試験管に4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(21.2mg、0.057mmol)、塩化メチレン(3mL)を入れ、続いてメタクロロ過安息香酸(29.5mg、0.171mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出

し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLCにて精製し、標題化合物(SFX-a08:2.0mg、9.1%)及び標題化合物(SFN-a08:4.6mg、20.0%)を得た。

SFX-a08

LC/MS(測定条件1): m/z (ESI、POS):388[M+H]⁺;保持時間:5.16分。

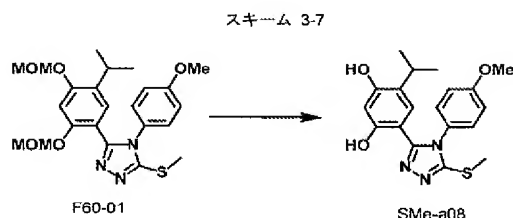
SNF-a08

LC/MS(測定条件1): m/z (ESI、POS):404[M+H]⁺;保持時間:5.77分。

[0311] 実施例3-7

4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールの(SMe-a08)製造

[0312] [化49]



[0313] 5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-(ホルホルン4-イルメチル)-フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの代わりに、3-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール(実施例2-7の中間体、F60-01:74.5mg、0.162mmol)を用い、実施例3-9と同様に処理することにより、標題化合物(SMe-a08:23.7mg、39.4%)を得た。

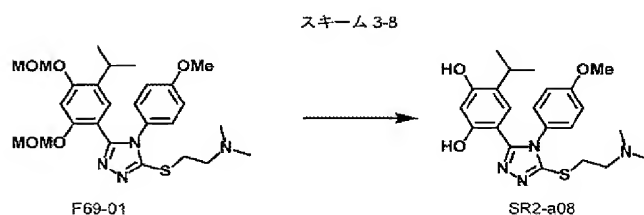
LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI、NEG):370[M+H]⁺;保持時間:6.19分。

¹H-NMR(400MHz、CD₃CN、TMS)ppm:7.19(2H、d、J=9.0Hz)、6.99(2H、d、J=9.0Hz)、6.73(1H、s)、6.26(1H、s)、3.82(3H、s)、2.91(1H、sept、J=7.0Hz)、2.63(3H、s)、0.94(6H、d、J=7.0Hz)

[0314] 実施例3-8

4-[5-(3-ジメチルアミノエチルスルファニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(SR2-a08)の製造

[0315] [化50]



[0316] {2-[5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-スルファニル]-エチル}-ジメチルアミン(F69-01)の製造:実施例3-16の3-ジメチルアミノプロピルクロリド 塩酸塩の代わりに2-ジメチルアミノエチル クロリド 塩酸塩を用い、実施例3-16の第一工程と同様にして、F69-01を合成した。

[0317] 4-[5-(3-ジメチルアミノエチルスルファニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(SR2-a08)の製造

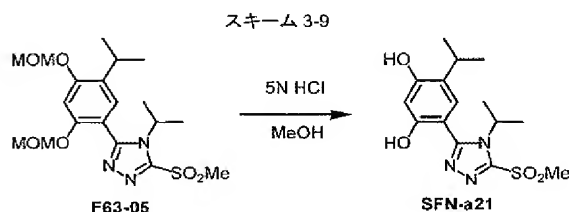
F69-01(72.3mg, 0.054mmol)を用い、実施例3-9と同様に処理することにより、標題化合物(SR2-a08:9.3mg, 15.5%)を得た。

LC/MS(測定条件 3):m/z(ESI, POS):429[M+H]⁺;保持時間:3.66分。

[0318] 実施例3-9

4-イソプロピル-6-(4-イソプロピル-5-メタンスルホニル4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN-a21)の製造

[0319] [化51]



[0320] 4-イソプロピル-3-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-5-メチルスルホニル4H-[1, 2, 4]トリアゾール(実施例2-13の中間体 F63-05: 35mg、82 μ mol)のメタノール(0.5mL)溶液に、5規定塩酸(0.5mL)を加え、8時間攪拌した。氷冷下とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。溶液を酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去、減圧下溶媒を留去した。得られた個体を減圧乾燥し、4-イソプロピル-6-(4-イソプロピル-5-メタンスルホニル4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN-a21、白色固体、20.8mg、75%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS): 340[M+H]⁺。; 保持時間: 5.12分。
¹H-NMR[400MHz、CDCl₃+CD₃OD(9滴)] δ 1.19(d, J=6.8Hz, 6H)、1.55(d, J=7.0Hz, 6H)、3.22(sept., J=6.8Hz, 1H)、3.60(s, 3H)、4.80(sept., J=7.0Hz, 1H)、6.38(s, 1H)、7.04(s, 1H)。

[0321] 実施例3-10

4-イソプロピル-6-[5-メタンスルホニル4-(2-モルホリン4-イルエチル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN-a26)の製造

実施例2-2(B)の4-モルホリン4-イルメチルフェニルアミン(F45-000)の代わりに4-(2-アミノエチル)-モルホリンを用い、実施例2-2(B)と同様の工程により、6工程にて標題化合物(SFN-a26)のビス(メトキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例3-9と同様の操作により脱保護し、表題化合物(SFN-a26)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS): 428[M+H]⁺。; 保持時間: 6.56分。
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1.25(d, J=6.8Hz, 6H)、2.40(t, J=4.6Hz, 4H)、2.86(t, J=6.6Hz, 2H)、3.20(sept., J=6.8Hz, 1H)、3.58(t, J=4.6Hz, 4H)、3.60(s, 3H)、4.59(t, J=6.6Hz, 2H)、6.51(s, 1H)、7.29(s, 1H)。

[0322] 実施例3-11

4-イソプロピル-6-[5-メタンスルホニル4-[3-(モルホリン4-イル)-プロピ]

ル]－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル]－ベンゼン－1, 3－ジオール(SFN－a27)の製造

実施例2－16の中間体F93－05を、実施例3－9に準じて脱保護し、表題化合物(SFN－a27)を得た。

LC/MS(測定条件4): m/z (ESI、POS):425[M+H]⁺;保持時間:3. 80分。

¹H－NMR(400MHz、CD₃OD、ppm):7. 09(1H、s)、6. 47(1H、s)、4. 37(2H、m)、3. 54(3H、s)、3. 52(4H、m)、3. 20(1H、m)、2. 24(2H、m)、2. 16(4H、brs)、1. 84(2H、m)、1. 19(6H、d、J=6. 96Hz)

[0323] 実施例3－12

5－(2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル)－4－[2－(1－オキソピリジン－3－イル)エチル]－3－メタンスルホニル4H－[1, 2, 4]トリアゾール(SFN－a29)

実施例2－2(B)の4－モルホリン4－イルメチルフェニルアミン(F45－000)の代わりに3－(2－アミノエチル)ピリジンを用い、実施例2－2(B)と同様の工程により、6工程にて標題化合物(SFN－a29)のビス(メキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例3－9と同様の操作により脱保護し、表題化合物(SFN－a29)を得た。

LC/MS(測定条件1): m/z (ESI、POS):419[M+H]⁺;保持時間:4. 00分。

¹H－NMR[400MHz、CDCl₃－CD₃OD(3滴)] δ 1. 19(d、J=6. 8Hz、6H)、3. 15－3. 25(m、3H)、3. 61(s、3H)、4. 43－4. 50(m、2H)、6. 44(s、1H)、7. 09(s、1H)、7. 25－7. 27(m、2H)、7. 94(s、1H)、8. 06－8. 10(m、1H)。

[0324] 実施例3－13

1－{3－[3－(2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル)－5－メタンスルホニル[1, 2, 4]トリアゾール－4－イル]－プロピル}－ピロリジン(SFN－a30)の製造

実施例2－2(B)の4－モルホリン4－イルメチルフェニルアミン(F45－000)の代わりにN－(3－アミノプロピル)－2－ピロリジノンを用い、実施例2－2(B)と同様の工程により、1工程にてN－(3－イソチオシアナトプロピル)－2－ピロリジノンを得た。このものを用い、実施例2－13と同様の工程により、5工程にて標題化合物(SFN

—a30)のビス(メキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例3-9と同様の操作により脱保護し、表題化合物(SFN-a30)を得た。

LC/MS(測定条件1): m/z (ESI, POS):423 $[M+H]^+$;保持時間:4.73分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 1.20(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)、1.90-2.00(m, 4H)、2.33(t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H)、3.16-3.27(m, 5H)、3.55(s, 3H)、4.19-4.26(m, 2H)、6.42(s, 1H)、7.12(s, 1H)。

[0325] 実施例3-14

4-イソプロピル-6-[5-メタンスルホニル4-(2-メトキシ-エチル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN-a32)の製造
実施例1-15の化合物(SH-a32)のビス(メキシメチル)保護体から、実施例2-12の第四、第五工程と同様にして、表題化合物(SFN-a32)のビス(メキシメチル)保護体を得た。このものを、実施例3-9と同様に脱保護し、標記化合物(SFN-a32)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):356 $[M+H]^+$;保持時間:4.69分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=3:1$, ppm):7.27(1H, s)、6.44(1s)、4.59(2H, t, $J=5.49\text{Hz}$)、3.63(2H, t, $J=5.49\text{Hz}$)、3.54(3H, s) 3.23(1H, m)、3.20(3H, s)、1.20(6H, d, $J=6.77\text{Hz}$)

[0326] 実施例3-15

4-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-5-メタンスルホニル4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN-a33)の製造

実施例2-19の中間体であるF77-06を、実施例2-19の第七工程と同様に脱保護し、表題化合物(SFN-a33:白色固体、収率82%)を得た。

LC/MS(測定条件 1): m/z (ESI, POS):372 $[M+H]^+$ 、394 $[M+Na]^+$;保持時間:3.45分。

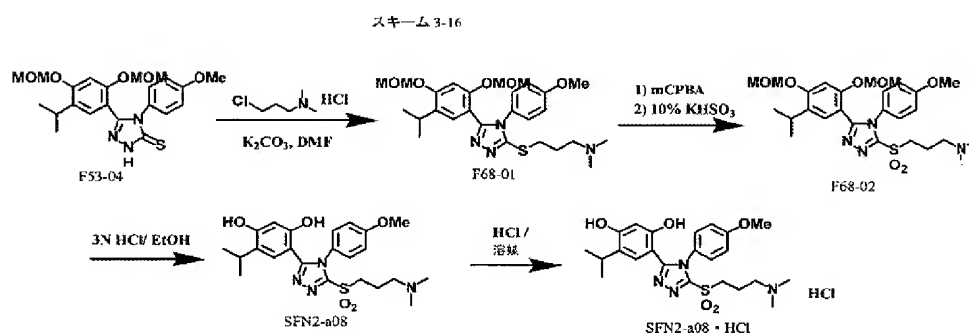
$^1\text{H-NMR}$ [400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS]ppm:1.115(6H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、3.101(1H, sept., $J=7.0\text{Hz}$)、3.598(3H, s)、3.674(4H, bs)、4.58(1H, b)、5.007(2H, bs)、6.480(1H, s)、7.019(1H, s)、9.705(1H, s)、9.74

7(1H, s)。

[0327] 実施例3-16

4-[5-(3-ジメチルアミノプロパン-1-スルホニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール(SFN2-a08) 塩酸塩の製造

[0328] [化52]



[0329] 第一工程 {3-[5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-プロピル}-ジメチルアミン(F68-01)の製造

500mLナス型フラスコに、5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-[4-メトキシフェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(F53-04:3.5g, 7.9mmol)、炭酸カリウム(2.6g, 18.9mmol)及びジメチルホルムアミド(150mL)を入れ、続いて塩酸3-ジメチルアミノプロピルクロリド(1.49g, 9.4mmol)を加え、100℃で2時間撹拌した。同様の操作を、同じ量の原料を用い行い、反応終了後、放冷し、飽和食塩水(700mL)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(500mL)で4回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール)で精製し、標題化合物(F68-01:5.1g, 61%)を得た。

LC/MS(測定条件 3):m/z(ESI, POS):531[M+H]⁺;保持時間:4.07分。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, TMS)ppm:7.27(1H, s)、7.06(2H, d, J=8.8Hz)、6.86(2H, d, J=8.8Hz)、6.79(1H, s)、5.15(2H, s)、4.74(2H,

s)、3. 79(3H, s)、3. 46(3H, s)、3. 28(2H, d, J=7. 1Hz)、3. 22(3H, s)、3. 20(1H, sept, J=7. 0Hz)、2. 39(2H, d, J=7. 1Hz)、2. 22(6H, s)、1. 96(2H, m)、1. 16(6H, d, J=7. 0Hz)

[0330] 第二工程 {3-[5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-プロピル}-ジメチルアミン(F68-02)の製造

1000mLナス型フラスコに、{3-[5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-プロピル}-ジメチルアミン(F68-01:4. 7g, 8. 9mmol)、塩化メチレン(350mL)を加え、0℃に冷却し、メタクロロ過安息香酸(15. 3g, 88. 7mmol)の塩化メチレン溶液を3回に分けて滴下し、反応終了後、10%亜硫酸カリウム水溶液(100mL)を加え、15分間攪拌した。その後、有機層を抽出し、1規定の水酸化ナトリウム(50mL)で二回洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、黄色の固体を得た。得られた固体は、精製することなしに、次反応に付すこととした。

LC/MS(測定条件 3):m/z(ESI, POS):563[M+H]⁺;保持時間:4. 03分。

[0331] 第三工程 4-[5-(3-ジメチルアミノプロパン-1-スルホニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール(SFN2-a08)の製造

200mLナス型フラスコに、{3-[5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルホニル]-プロピル}-ジメチルアミン(6. 8g、前工程で未精製F68-02)、エタノール(50mL)、3規定塩酸(50mL)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で4回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール)、続いて塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール)で精製し、標題化合物(F68-03:1. 5g、二工程35. 7%)を得た。

LC/MS(測定条件 3):m/z(ESI, POS):475[M+H]⁺;保持時間:3. 60分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS) ppm: 7.37 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)、7.00 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)、6.80 (1H, s)、6.30 (1H, s)、3.78 (3H, s)、3.45 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、2.96 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$)、2.27 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、2.08 (6H, s)、1.83 (2H, m)、0.94 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

[0332] 第四工程 4-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール (SFN2-a08) 塩酸塩の製造

300mLナス型フラスコに、4-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール (700mg, 1.5mmol)、1, 4-ジオキサン (160mL) を加え、室温で攪拌し、続いて4規定塩酸/ジオキサン溶液をゆっくり加え、20分攪拌した。反応終了後、析出した固体をろ取り、ヘキサンで数回洗い、減圧乾燥することで、標題化合物 (SFN2-a08 塩酸塩、735mg, 97.5%) を得た。

LC/MS (測定条件 3): m/z (ESI, POS): 475 [free体 $\text{M}+\text{H}^+$]; 保持時間: 3.60分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS) ppm: 10.31 (1H, brs)、10.01 (1H, s)、9.83 (1H, s)、6.80 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)、7.01 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)、6.80 (1H, s)、6.35 (1H, s)、3.78 (3H, s)、3.69 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、3.15 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、2.96 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$)、2.75 (6H, s)、2.16 (2H, m)、0.93 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)、

IR (KBr): 2961, 1628, 1514, 1254, 1175, 1144, 623, 556。

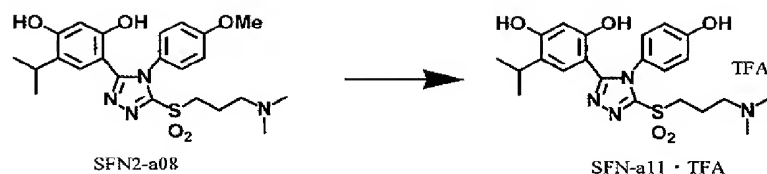
融点: 233°C (分解)

[0333] 実施例3-17

4-[5-(3-ジメチルアミノ-プロピルスルホニル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール (SFN-a11) トリフルオロ酢酸塩の製造

[0334] [化53]

スキーム 3-17



[0335] 10mLナス型フラスコに、4-[5-(3-ジメチルアミノプロパン-1-スルホニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール(実施例3-16、SNF2-a08:47.5mg、0.1mmol)、塩化メチレン(5mL)を加え、 -78°C に冷却し、三臭化ホウ素(0.4mL)を加えた。

反応液を7時間かけてゆっくり室温まで昇温した。反応終了後、メタノール、炭酸水素ナトリウムを加え、無機物をろ過後、母液を濃縮し、得られた残渣を、分取HPLCにて精製し、標題化合物(SFN-a11・トリフルオロ酢酸塩:46.9mg、99%)を得た。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):461 $[M+H]^+$;保持時間:3.02分。

[0336] 実施例3-18

4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピペリジン-1-イル)プロパン-1-スルホニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN3-a08)塩酸塩の製造

実施例3-16と同様の工程で標題化合物(SFN3-a08の塩酸塩)は得ることができる。すなわち、3-ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩の代わりに1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩をF53-04と反応させ、順次、実施例3-16と同様に反応を行い、F53-04から4工程で標記化合物(SFN3-a08の塩酸塩)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI, POS):515 $[M+H]^+$;保持時間:3.86分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=2:1$, ppm):7.34(2H, d, $J=8.97\text{Hz}$)、7.09(2H, d, $J=8.98\text{Hz}$)、6.00(1H, s)、6.40(1H, s)、3.89(3H, s)、3.68(2H, d, $J=7.14\text{Hz}$)、3.55(2H, d, $J=12.27\text{Hz}$)、3.28(2H, m)、3.01(1H, m)、2.90(2H, m)、2.41(2H, m)、1.93(5H, m)、1.51(1H, m)、0.84(6H, d, $J=6.96\text{Hz}$)

[0337] 実施例3-19

4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-[4-イソプロピル-5-(3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN3-a11) トリフルオロ酢酸塩の製造

4-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN2-a08)の代わりに、4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN3-a08)を用い、実施例3-17と同様に反応を行い、表題化合物(SFN3-a11のトリフルオロ酢酸塩)を得た。

LC/MS(測定条件 3):m/z(ESI, POS):501[M+H]⁺;保持時間:3.33分。

[0338] 実施例3-20

4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(ピリジン-3-イルメタン-スルホニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN4-a08)の製造

実施例3-23と同様の工程で標題化合物(SFN4-a08)は得ることができる。すなわち、2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピランの代わりに3-(ブロモメチル)ピリジン ヒドろブロミドをF53-04と反応させ、順次、実施例3-23と同様に反応を行い、F53-04から2工程で標記化合物(SFN4-a08)のビス(メキシメチル)保護体、及び、実施例3-21の化合物(SFN5-a08)のビス(メキシメチル)保護体を得た。両者を分離後、表題化合物(SFN4-a08)のビス(メキシメチル)保護体を実施例3-9と同様にして脱保護し、標題化合物(SFN4-a08)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI, POS):481[M+H]⁺保持時間:4.39分。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD, ppm):8.68(1H, d)、8.60(1H, d, J=6.60 Hz)、7.97(1H, d, J=7.77Hz)、7.77(1H, m)、7.47(2H, d, J=8.97Hz)、7.16(2H, d, J=8.97Hz)、6.76(1H, s)、6.44(1H, s)、4.98(2H, m)、3.88(3H, s)、3.00(1H, m)、0.87(3H, d, J=6.96Hz)、0.86(3H, d, J=6

. 96)

[0339] 実施例3-21

4-イソプロピル-6-[4-(4-メキシ-フェニル)-5-(1-オキシ-ピリジン-3-イルメタンスルホニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN5-a08)の製造

実施例3-23と同様の工程で標題化合物(SFN5-a08)は得ることができる。すなわち、2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピランの代わりに3-(ブロモメチル)ピリジン ヒドルブロミドをF53-04と反応させ、順次、実施例3-23と同様に反応を行い、F53-04から2工程で、実施例3-21の化合物(SFN4-a08)のビス(メキシメチル)保護体、及び、表題化合物(SFN5-a08)のビス(メキシメチル)保護体を得た。両者を分離後、表題化合物(SFN5-a08)のビス(メキシメチル)保護体を実施例3-9と同様にして脱保護し、標題化合物(SFN5-a08)を得た。

LC/MS(測定条件4): m/z (ESI、POS):497 $[M+H]^+$;保持時間:5.55分。

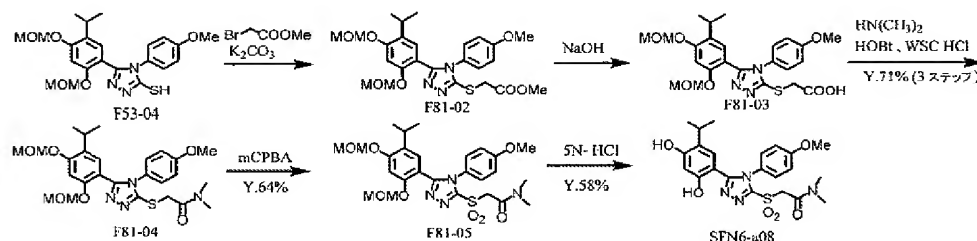
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CD_3OD 、ppm):8.62(1H、brs)、8.54(1H、brs)、7.88(1H、brs)、7.7(1H、brs)、7.32(2H、d、 $J=8.24\text{Hz}$)、7.05(2H、d、 $J=8.24\text{Hz}$)、6.71(1H、s)、6.35(1H、s)、5.13(2H、m)、3.85(3H、s)、3.00(1H、m)、0.88(6H、d、 $J=6.77\text{Hz}$)

[0340] 実施例3-22

2-[5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メキシ-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-スルホニル]-N, N-ジメチル-アセトアミド(SFN6-a08)の製造

[0341] [化54]

スキーム 3-22



[0342] 第一工程 F81-02の製造

窒素気流下、50mLのフラスコにF53-04 (89mg、0.2mmol)、炭酸カリウム (84mg、0.6mmol)、ブromo酢酸メチル (59 μ L、0.6mmol) 及びメタノール (5mL) を加え、2時間加熱還流した。反応液に水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mL) で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い標題粗化合物 (F81-02: 101mg) を得た。

LC/MS (測定条件3): m/z (ESI, POS): 518 [M+H]⁺; 保持時間: 6.78分。

[0343] 第二工程 F81-03の製造

30mLのフラスコに粗F81-02 (101mg)、メタノール (5mL) 及び1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (0.25mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20mL) と10%クエン酸水溶液 (10mL) を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い標題粗化合物 (F81-03、100mg) を得た。

LC/MS (測定条件3): m/z (ESI, POS): 504 [M+H]⁺; 保持時間: 6.07分。

[0344] 第三工程 F81-04の製造

30mLのフラスコに粗F81-03 (100mg) 及びジメチルホルムアミド (3mL) を加え氷冷下、50%ジメチルアミン水溶液 (20 μ L、0.22mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (33mg、0.24mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (46mg、0.24mmol) を順次加えた。終夜攪拌した後、反応液に水 (30mL、) を加え、酢酸エチル (30mL) で2回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、標題化合物 (F81-04: 76mg、収率71.6%、3工程通算) を得た。

LC/MS (測定条件3): m/z (ESI, POS): 531 [M+H]⁺; 保持時間: 6.06分。

[0345] 第四工程 F81-05の製造

30mLのフラスコにF81-04 (76mg、0.14mmol) 及びジクロロメタン (3mL) を加え氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (97mg、0.56mmol) を加え20時間攪拌した。反

応液にクロロホルム(20mL)と10%亜硫酸水素カリウム水溶液(10mL)を加え10分間攪拌後、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(F81-05: 51mg、収率64.2%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):563[M+H]⁺;保持時間:6.11分。

[0346] 第五工程

2-[5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-スルホニル]-N,N-ジメチルアセトアミド(SFN6-a08)の製造

30mLのフラスコにF81-05(51mg、0.09mmol)及びメタノール(3mL)を加えた後、5規定の塩酸(2mL)を加え41℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、メタノール(3mL)に溶解し、シリカゲル(200mg)を加え減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1-10:1)で精製し、標題化合物(SFN6-a08: 25mg、収率58.5%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):475[M+H]⁺;保持時間:5.51分。

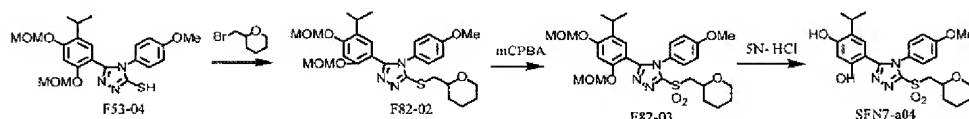
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆、ppm):10.07(1H、s)、9.79(1H、s)、7.36(2H、d、J=6.96Hz)、7.01(2H、d、J=6.96Hz)、6.71(1H、s)、6.32(1H、s)、4.05(2H、s)、3.78(3H、s)、2.96(3H、s)、2.94(1H、m)、2.81(3H、s)、0.92(6H、d、J=7.2Hz)

[0347] 実施例3-23

4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルメタンスルホニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN7-a08)の製造

[0348] [化55]

スキーム 3-23



[0349] 第一工程 F82-02の製造

50mLのフラスコにF53-04(67mg、0.15mmol)及びエタノール(4mL)を加え、これに炭酸カリウム(124mg、0.9mmol)、2-(ブロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(58 μ L、0.45mmol)を順次加えた後、4時間加熱還流した。反応液に水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し標題粗化合物(F82-02:128mg)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):544[M+H]⁺;保持時間:7.14分。

[0350] 第二工程 F82-03の製造

第一工程で得た粗F82-02(128mg)をジクロロメタン(3mL)に溶解した後、m-クロロ過安息香酸(104mg、0.60mmol)を加え20時間攪拌した。反応液にクロロホルム(15mL)と10%亜硫酸水素カリウム水溶液(10mL)を加え10分間攪拌後、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(F82-03:72mg、収率83.3%、2工程通算)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):576[M+H]⁺;保持時間:6.90分。

[0351] 第三工程

4-イソプロピル-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルメタンスルホニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN7-a08)の製造

第二工程で得たF82-03(72mg、0.12mmol)をメタノール(3mL)に溶解し、5規定の塩酸(2mL)を加え、41℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、メタノール(3mL)に溶解しシリカゲル(250mg)を加え減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標題化合物(SFN7-a08:38mg、収率64.9%)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI、POS):488[M+H]⁺;保持時間:6.42分。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃:CD₃OD=3:1、ppm):7.41(2H、d、J=8.98)、7.11(2H、d、J=8.98)、6.47(1H、s)、6.44(1H、s)、6.71(1H、s)、4.0

5(4H, m)、3.91(3H, s)、3.71(1H, m)、2.98(1H, m)、1.86–1.42(6H, m)、0.92(6H, d, J=7.2Hz)

[0352] 実施例3-24

4-イソプロピル-6-{5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタンスルホニル]-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN8-a08)の製造

実施例3-23と同様の工程で標題化合物(SFN8-a08)は得ることができる。すなわち、2-(プロモメチル)テトラヒドロ-2H-ピランの代わりに1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタンをF53-04と反応させ、順次、実施例3-23と同様に反応を行い、F53-04から3工程で標題化合物(SFN8-a08)を得た。

LC/MS(測定条件3):m/z(ESI, POS):492[M+H]⁺;保持時間:6.20分。

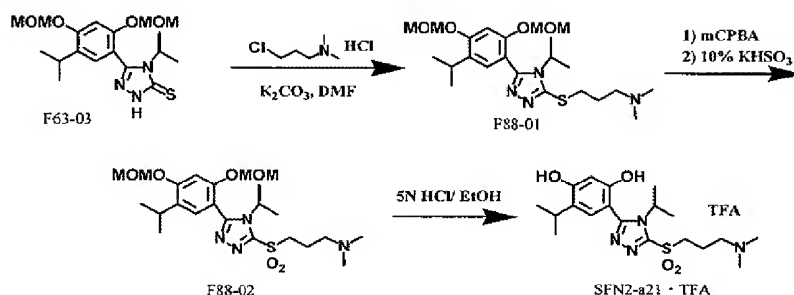
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm):7.48(2H, d, J=8.79Hz)、7.18(2H, d, J=8.79Hz)、6.49(1H, s)、6.47(1H, s)、5.48(1H, brs)、3.95(2H, t, J=5.31Hz)、3.89(3H, s)、3.50(4H, m)、3.26(2H, m)、3.10(3H, s)、2.91(1H, m)、0.79(6H, d, J=6.8Hz)

[0353] 実施例3-25

4-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル)-4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN2-a21)トリフロロ酢酸塩の製造

[0354] [化56]

スキーム 3-25



[0355] 第一工程 {3-[5-(5-イソプロピル-2,4-ビス-メトキシメトキシ-フェニル)-

4-イソプロピル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-プロピル}-ジメチルアミン(F88-01)の製造

試験管に、5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-イソプロピル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン(F63-03:114 mg、0.3 mmol)、炭酸カリウム(249 mg、1.8 mmol)及びエタノール(10 mL)を入れ、続いて塩酸3-ジメチルアミノプロピルクロリド(1.49 g、9.4 mmol)を加え、100℃で1時間攪拌した。反応終了後、放冷し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で4回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

得られた残渣は、精製することなしに、次反応に付することとした。

LC/MS(測定条件 3): m/z (ESI, POS):467[M+H]⁺;保持時間:4.09分。

[0356] 第二工程 {3-[5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-イソプロピル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-プロピル}-ジメチルアミン(F88-02)の製造

試験管に、{3-[5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-イソプロピル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル]-プロピル}-ジメチルアミン(前工程の未精製品(F88-01)、塩化メチレン(10 mL)を加え、0℃に冷却し、メタクロロ過安息香酸(0.62 g、1.8 mmol)の塩化メチレン溶液を3回に分けて滴下し、反応終了後、10%亜硫酸カリウム水溶液を加え、30分間攪拌した。その後、有機層を抽出し、1規定の水酸化ナトリウムで二回洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、液体を得た。得られた液体は、精製することなしに、次反応に付することとした。

LC/MS(測定条件 6): m/z (ESI, POS):499[M+H]⁺;保持時間:6.86分。

[0357] 第三工程 4-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパン-1-スルホニル)-4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN2-a21)トリフルオロ酢酸塩 の製造

200 mLナス型フラスコに、{3-[5-(5-イソプロピル-2, 4-ビス-メトキシメトキシフェニル)-4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルホニル]-

プロピル}-ジメチルアミン(6.8g、前工程で未精製)、エタノール(3mL)、5規定塩酸(3mL)を加え、室温で10時間撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で4回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を分取HPLCにて精製し、標題化合物(SFN2-a21・トリフルオロ酢酸塩:29mg、18.4%:三工程)を得た。

LC/MS(測定条件 4): m/z (ESI, POS):411 $[M+H]^+$;保持時間:4.22分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、TMS)ppm:9.85(1H, brs)、9.55(1H, brs)、6.97(1H, s)、6.52(1H, s)、3.97(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、3.32-3.22(2H, m)、4.61(1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$)、3.12(1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$)、2.29-2.20(2H, m)、1.41(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)、1.12(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

[0358] 実施例3-26

4-イソプロピル-6-[4-イソプロピル-5-(3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(SFN3-a21)トリフルオロ酢酸塩 の製造

塩酸3-ジメチルアミノプロピルクロリドの代わりに、1-(3-クロロ-プロピル)-ピペラジン塩酸塩を用い、実施例3-25と同様にして、3工程で表題化合物(SFN3-a21のトリフルオロ酢酸塩)を得た。

LC/MS(測定条件 4): m/z (ESI, POS):451 $[M+H]^+$;保持時間:4.37分。

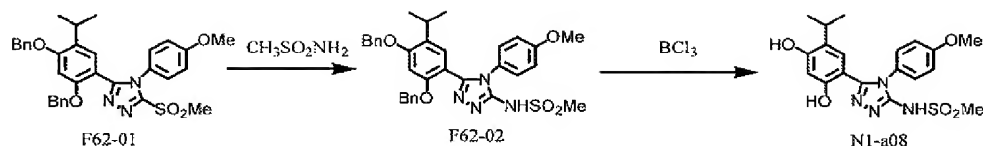
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、TMS)ppm:9.95(1H, brs)、9.15(1H, brs)、6.95(1H, s)、6.52(1H, s)、4.61(1H, sept, $J=7.0\text{Hz}$)、3.97(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$)、3.52-3.43(2H, m)、3.29-3.21(2H, m)、3.21(1H, sept, $J=7.0\text{Hz}$)、2.97-2.85(2H, m)、2.36-2.24(2H, m)、1.88-2.1.77(2H, m)、1.68-1.55(3H, m)、1.50-1.34(2H, m)、1.41(6H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、1.12(6H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

[0359] 実施例3-27

N-[5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-メタンスルホンアミド(N1-a08)の製造

[0360] [化57]

スキーム 3-27



[0361] 第一工程 F62-02の製造

30mLのフラスコにF62-01(実施例2-3の中間体F63-05と同様に合成した。:362mg、0.62mmol)、メタンスルホンアミド(117mg、1.86mmol)、炭酸カリウム(514mg、3.72mmol)及びジメチルスルホキシド(3.5mL)を加え90℃で120時間、攪拌した。反応液に水(50mL)を加え2規定の塩酸でpHを7.5に調製した後、酢酸エチル(100mL)で2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:2)で精製し、標題化合物(F62-02:108mg、収率29.0%)を得た。

LC/MS(測定条件5): m/z (ESI、POS):599 $[\text{M}+\text{H}]^+$;保持時間:6.84分。

[0362] 第二工程

N-[5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-メタンスルホンアミド(N1-a08)の製造

F62-02(99mg、0.165mmol)を無水ジクロロメタン(3mL)に溶解した後、-20℃に冷却し、1molのトリクロロボラン溶液(3mL)を加えた。0℃まで昇温し、2時間攪拌した。反応液にメタノール(3mL)を加えた後、pH試験紙でpHが7.0程度になるまで固体の炭酸水素ナトリウムを加えた。反応液を濾過し、不溶部はクロロホルム:メタノール(3:1)で十分に洗浄した。濾液と洗浄液を併せて濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1~10:1)で精製し、標題化合物(N1-a08:44.2mg、収率63.9%)を得た。

LC/MS(測定条件3): m/z (ESI、POS):419 $[\text{M}+\text{H}]^+$;保持時間:4.93分。

^1H -NMR(400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$, ppm):13.04(1H、brs)、9.44(1H、brs)

、7. 15(2H、d、J=8. 98Hz)、6. 92(2H、d、 J=8. 98)、6. 89(1H、s)、6. 24(1H、s)、4. 04(H、s)、3. 73(3H、s)、2. 98(1H、m)、2. 87(3H、s)、1. 00(3H、d、J=6. 96)

[0363] 試験例1

本発明の化合物がHSP90に結合することを確認するため、BIAcore(表面プラズモン共鳴(Surface Plasmon Resonance=SPR))を応用して、生体分子の結合をセンサーチップ上で再現し、リアルタイムに測定する生体分子結合活性測定装置を用いたHSP90 結合アッセイ系を構築した(Adamczyk, M. , Moore, J. A. , Yu, Z. (2000)Methods, 20, p. 319-328参照)。

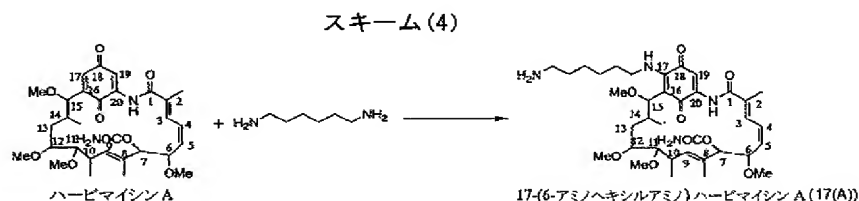
HSP90 結合アッセイ系はカルボキシメチルデキストランが導入してあるセンサーチップ(CM5, BIAcore)上のカルボキシル基を介して、17-(6-アミノヘキシルアミノ)ハービマイシンAを固定化し、BIAcore-Xにより、センサーチップ表面に固定されたハービマイシンAとrHSP90の結合により生じる質量変化をSPRシグナルとして検出する系であり、方法はBIAcoreのプロトコールに従った。なお、17-(6-アミノヘキシルアミノ)ハービマイシンAは以下の通り合成した。

[0364] 試薬合成例1

17-(6-アミノヘキシルアミノ)ハービマイシンAの製造

17-(6-アミノヘキシルアミノ)ハービマイシンA(17(A))を以下のスキーム(4)に従って合成した。

[0365] [化58]



[0366] ハービマイシンA(472mg、0. 82mmol)をクロロホルム(42mL)に溶かし、これにヘキサメチレンジアミン(691mg、11. 9mmol)を加え室温にて18時間、攪拌した。反応液に水(50mL)とクロロホルム(50mL)を加え分液し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(150mL、クロロホルム:メタノール:酢酸=30:6:1)を行い、粗化合物(80mg)を得た。さらに、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40mL、クロロホルム、富士シリシア化学株式会社)を行い、17-(6-アミノヘキシルアミノ)ハービマイシンA(17(A))(48mg、収率8.5%)を得た。

[0367] LC/MS:m/z(ESI, POS):689[M+H]⁺

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃)ppm:9.52(1H, br)、7.70(1H, br)、7.00(1H, s, H-19)、7.00(1H, d, J=11.3Hz)、6.51(1H, t, J=10.9Hz, H-4)、5.84(1H, dd, J=10.9and7.3Hz, H-5)、5.4-5.6(2H, br, H-7andH9)、4.75(2H, br, CONH₂)、4.71(1H, s, H-15)、4.48(1H, d, J=7.3Hz, H-6)、3.68(2H, m)、3.52(3H, OMe)、3.35(3H, OMe)、3.33(3H, OMe)、3.32(3H, OMe)、2.00(3H, s)、1.95-1.22(11H, m)、1.68(3H, s, Me)、1.07(3H, d, J=6.8Hz)、0.96(3H, d, J=6.5Hz)

[0368] ハービマイシンAを固定化したセンサーチップ表面に50 μg/mLのrHSP90(Stressgen Biotechnologies Corp., Victoria, BC Canada)を、10秒間添加し、SPRシグナル(相互作用を数値化した)値を検出した。その結果、SPRシグナル上昇が認められ、rHSP90とセンサーチップ上の固定化ハービマイシンAとの結合が確認できた。

[0369] rHSP90蛋白質(5×10⁻⁷M (50 μg/mL))を、本発明のトリアゾール誘導体と混合後、ハービマイシンAを固定化したセンサーチップ表面に10秒間添加し、BIA CORE-XによりSPRシグナルを測定した。

[0370] 次いで下記の式(1)を用いて、本発明化合物のrHSP90と固定化ハービマイシンAとの結合に対する阻害活性(結合阻害率(%))を求めた。

[0371] 式(1):結合阻害率(%)=(b-s)/s×100

(上記式において、b:本発明化合物非添加サンプルのSPRシグナル;s:本発明化合物添加サンプルのSPRシグナル。)

[0372] 本発明のトリアゾール誘導体の濃度と阻害活性から、HSP90蛋白質と固定化ハービマイシンAとの結合を50%阻害する濃度を求め、IC50値とした。

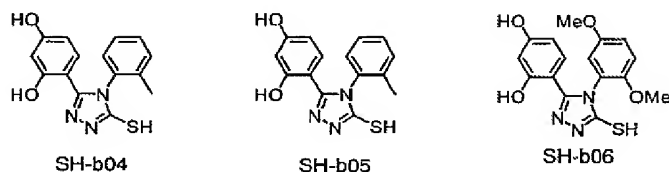
[0373] 本発明のトリアゾール誘導体は濃度依存的にSPRシグナルを低下させ、本発明の

化合物がHSP90と固定化ハービマイシンAとの結合を阻害することが示された。表4－1～表6－4に結合阻害のIC₅₀値を示す。

[0374] 比較例1

比較例として以下に示すSH-b04、SH-b05、及びSH-b06(いずれもScientificExchange社)についても本発明のトリアゾール誘導体と同様にrHSP90と固定化ハービマイシンAとの結合に対する阻害活性(結合阻害率(%))を求めた。表7に結合阻害のIC₅₀値を示す。

[0375] [化59]



[0376] 試験例2 HSP90標的蛋白質量の測定試験

本発明のHSP90阻害剤が、HSP90と結合する標的蛋白質又は標的ポリペプチドの細胞内の減少を誘導することを確認するため、MCF7細胞(American Type Culture Collection, ROCKVILLE, MD)を、種々の濃度の本発明化合物で16時間処理した。HSP90標的蛋白質Her2及びER α の量をウェスタン・ブロッティング法により評価した。

[0377] 6cm ディッシュに100万個の細胞を散布し、24時間後に本発明化合物(実施例1－2、実施例2－1、実施例2－13、実施例2－2、実施例3－4、実施例2－5、実施例3－16、実施例3－6、実施例2－7、実施例3－27、実施例2－10、及び実施例3－18)を添加した。化合物処理した細胞を洗浄後、150 μ lの溶解バッファー(RIPA、150mM NaCl、1% NP40、0.1% デオキシコール酸(ナトリウム塩)、0.1% SDS、1mM EDTA、10mM Tris-HCl(pH8.0))を添加し、4℃で30分インキュベートした。細胞ライセートを遠心分離(15000rpm、20分間)した後、上清の蛋白質20 μ gをSDS－ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS－PAGE)に用いた。電気泳動終了後、ゲル中蛋白質をPVDF膜に転写した。転写後の膜をHSP90標的蛋白質に対する1次抗体(抗Her2又は抗ER α 抗体、いずれもSanta Cruz Biot

technology, Santa cruz, CA)、続いて二次抗体(抗ウサギ Ig、ホースラディッシュペルオキシダーゼ結合 F(ab')₂ フラグメント(donkey由来):Amersham Biosciences UK Limited, Buckinghamshire, UK)溶液で処理し、化学発光試薬(ECL:Amersham Biosciences UK Limited, Buckinghamshire, UK)により、標的蛋白質量を化学発光のシグナル強度として検出した。図1～図7に泳動の結果を示す。

[0378] 試験例3

本発明のトリアゾール誘導体が細胞増殖に与える影響を確認するため、ヒト乳癌細胞(MCF7)に既知のHSP90阻害剤(すなわちゲルダナマイシン、ハービマイシン、ラディシコール、及びPU3)及び、本発明化合物の各濃度サンプルを72時間処理した。薬剤処理後の細胞の割合はメチレンブルー法による染色を行い、660nmの吸光度をマイクロプレートリーダー(BioRad)にて測定した。

[0379] 96ウェル プレートに細胞を2千個/ウェル散布し、24時間後に薬剤処理した。さらに72時間後、培地を除去し、50 μ Lのメタノールを添加して室温で2分間放置し、細胞を固定した。メタノールを除去後、100 μ Lの染色液を添加し、30分間染色した。200 μ Lの蒸留水で3回洗浄し、3% HCl溶液を添加して、メチレンブルーの660nmの吸光度をマイクロプレートリーダー(BioRad)にて測定した。

[0380] 次いで下記の式(2)を用いて細胞増殖阻害率(%)を求めた。

$$\text{式(2):細胞増殖阻害率(\%)} = ((B - A) / B) \times 100$$

(上記式において、B:本発明化合物非添加サンプルの660nmの吸光度;A:本発明化合物添加サンプルの660nmの吸光度。)

[0381] 本発明のトリアゾール誘導体の濃度と細胞増殖阻害率から、コントロールと比較して細胞増殖を50%阻害する濃度を上記の式を用いて求め、IC₅₀値とした。

[0382] HSP90阻害剤であるゲルダナマイシン、ハービマイシン、ラディシコール、及びPU3のIC₅₀値は、それぞれ0.012 μ M、0.16 μ M、0.019 μ M、91 μ Mであった。本発明のトリアゾール誘導体の細胞増殖阻害作用のIC₅₀値を表4-1～6-4に示す。

[0383] 比較例2

上記SH-b04、SH-b05、SH-b06についても本発明のトリアゾール誘導体と同様に細胞増殖阻害率(%)を求めた。表7に細胞増殖阻害のIC50値を示す。

[0384] 以上の結果より、本発明のトリアゾール誘導体はMCF7細胞に対する増殖抑制効果を有し、その増殖抑制効果はHSP90阻害活性を有することで知られている化合物に比較して優れていることが明らかとなった。

[0385] 以上の結果より、本発明のトリアゾール誘導体はHSP90阻害活性を有すると共に癌細胞の増殖抑制効果を有し、癌の治療薬として有用であることがわかった。

[0386] 試験例4 ヒト肺癌移植ヌードマウスに対する抗腫瘍効果

ヌードマウス皮下で継代したヒト肺癌H460腫瘍塊を約3mm角のブロックにし、套管針を用いてヌードマウスの背側部皮下に移植した。腫瘍体積がおよそ50mm³以上になった時点で、本発明化合物を1日1回、5日間又は7日間連日、尾静脈に投与した。本発明化合物はDMSOで溶解し、TWEEN80を加えたのち5%ブドウ糖注射液にて希釈して用いた。OH-a01の対照群は化合物のビークルを投与した。その他の実験における対照群は無処置とした。投与開始日及び評価日(投与開始後7日目又は8日目)の腫瘍体積を測定し、投与開始日の腫瘍体積から判定日の相対腫瘍体積を求めた。なお、腫瘍体積は腫瘍の長径(Lmm)及び短径(Wmm)を計測し、($L \times W^2$)/2により算出した。結果を表8、表9及び表10に示す。

表8は、ヒト肺癌H460に対するOH-a01(実施例2-1)の抗腫瘍効果(7日間連続静脈内投与)を示す。相対腫瘍体積とは、投与開始日の腫瘍体積を1.0としたときの投与開始後7日目の平均相対腫瘍体積を表す。

表9は、ヒト肺癌H460に対するOH-a02(実施例2-2)及びOH-a08(実施例2-7)の抗腫瘍効果(5日間連続静脈内投与)を示す。相対腫瘍体積とは、投与開始日の腫瘍体積を1.0としたときの投与開始後8日目の平均相対腫瘍体積を表す。

表10は、ヒト肺癌H460に対するOH-a13(実施例2-5)及びSFN3-a08(実施例3-18)の抗腫瘍効果(5日間連続静脈内投与)を示す。相対腫瘍体積とは、投与開始日の腫瘍体積を1.0としたときの投与開始後8日目の平均相対腫瘍体積を表す。

[0387] 本発明化合物は、ヌードマウスに移植されたヒト肺癌H460に対し、濃度依存的に

腫瘍の増殖を阻害し抗癌剤として有用であることがわかった。

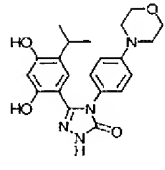
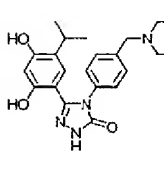
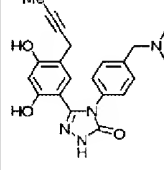
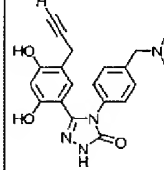
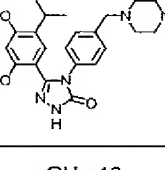
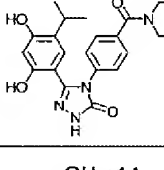
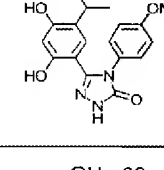
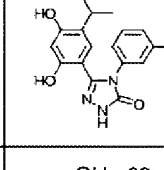
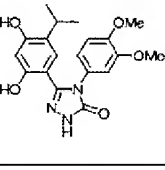
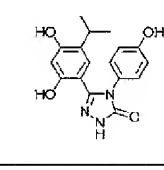
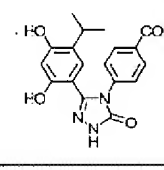
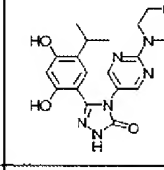
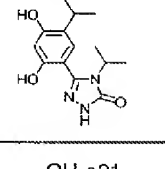
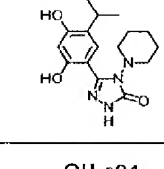
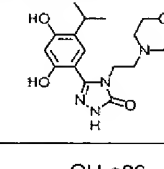
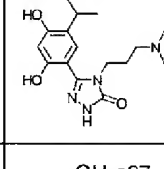
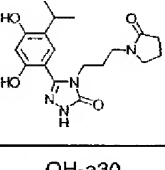
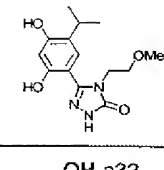
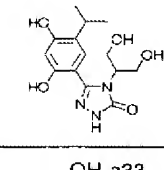
[表1]

表1. 一般式(1)又は一般式(4)で示される化合物

SH-a01 実施例 1-1	SH-a01 実施例 1-1	SH-a02 実施例 1-2	SH-a03 実施例 1-3
SH-c02 実施例 1-4	SH-d01 実施例 1-5	SH-a08 実施例 1-6	SH-a15 実施例 1-7
SH-a16 実施例 1-8	SH-a21 実施例 1-9	SH-a22 実施例 1-10	SH-a23 実施例 1-11
SH-a25 実施例 1-12	SH-a28 実施例 1-13	SH-a31 実施例 1-14	SH-a32 実施例 1-15
SH-f03 実施例 1-16			

[表2]

表2. 一般式(1)又は一般式(4)で示される化合物

			
OH-a01 実施例 2-1	OH-a02 実施例 2-2	OH-c02 実施例 2-3	OH-e02 実施例 2-4
			
OH-a13 実施例 2-5	OH-a14 実施例 2-6	OH-a08 実施例 2-7	OH-a09 実施例 2-8
			
OH-a10 実施例 2-9	OH-a11 実施例 2-10	OH-a12 実施例 2-11	OH-a17 実施例 2-12
			
OH-a21 実施例 2-13	OH-a24 実施例 2-14	OH-a26 実施例 2-15	OH-a27 実施例 2-16
			
OH-a30 実施例 2-17	OH-a32 実施例 2-18	OH-a33 実施例 2-19	

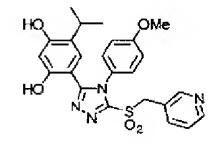
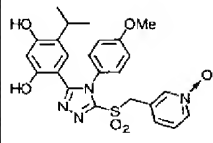
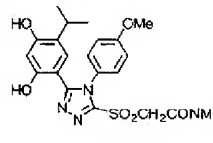
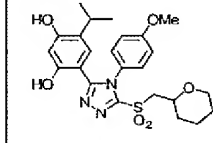
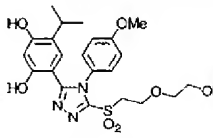
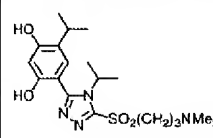
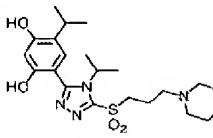
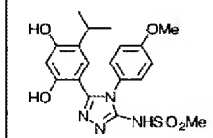
[表3-1]

表3-1. 一般式(1)又は一般式(4)で示される化合物

SMe-a02 実施例 3-1	SFX-a07 実施例 3-2	SFN-a07 実施例 3-2	SMe-d01 実施例 3-3
SFN-a02 実施例 3-4	SFX-a08 実施例 3-5	SFN-a08 実施例 3-6	SMe-a08 実施例 3-7
SR2-a08 実施例 3-8	SFN-a21 実施例 3-9	SFN-a26 実施例 3-10	SFN-a27 実施例 3-11
SFN-a29 実施例 3-12	SFN-a30 実施例 3-13	SFN-a32 実施例 3-14	SFN-a33 実施例 3-15
SFN2-a08 実施例 3-16	SFN2-a11 実施例 3-17	SFN3-a08 実施例 3-18	SFN3-a11 実施例 3-19

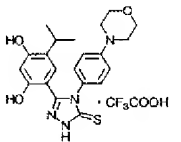
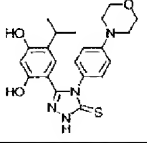
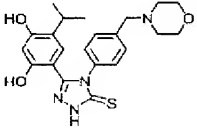
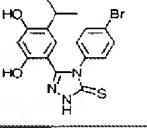
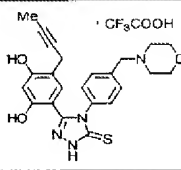
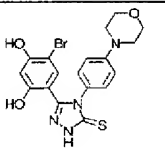
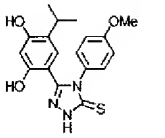
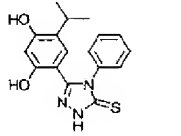
[表3-2]

表3-2. 一般式(1)又は一般式(4)で示される化合物

			
SFN4-a08 実施例 3-20	SFN5-a08 実施例 3-21	SFN6-a08 実施例 3-22	SFN7-a08 実施例 3-23
			
SFN8-a08 実施例 3-24	SFN2-a21 実施例 3-25	SFN3-a21 実施例 3-26	N1-a08 実施例 3-27

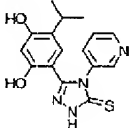
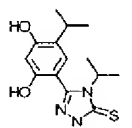
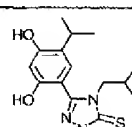
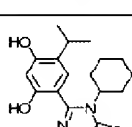
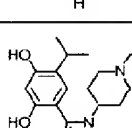
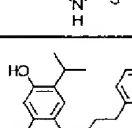
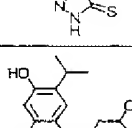
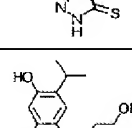
[表4-1]

表4-1. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性(1)

No.	構造	IC50 (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
SH-a01-TF 実施例 1-1		0.19	0.020
SH-a01 実施例 1-1		0.14	0.014
SH-a02 実施例 1-2		0.24	0.036
SH-a03 実施例 1-3		0.15	0.15
SH-c02-TF 実施例 1-4		0.25	0.48
SH-d01 実施例 1-5		0.15	0.58
SH-a08 実施例 1-6		0.085	0.057
SH-a15 実施例 1-7		0.25	0.040

[表4-2]

表4-2. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性 (1)

No.	構造	IC50 (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
SH-a16 実施例 1-8		0.14	0.24
SH-a21 実施例 1-9		0.22	0.40
SH-a22 実施例 1-10		0.27	0.45
SH-a23 実施例 1-11		0.42	0.33
SH-a25·TFA 実施例 1-12		1.0	0.89
SH-a28 実施例 1-13		0.43	7.2
SH-a31 実施例 1-14		0.31	0.55
SH-a32 実施例 1-15		0.24	0.55

[表4-3]

表4-3. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性 (1)

No.	構造	IC ₅₀ (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
SH-f08 実施例 1-16		0.56	3.0

[表5-1]

表5-1. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性 (2)

No.	構造	IC ₅₀ (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
OH-a01 実施例 2-1		0.14	0.0049
OH-a02 実施例 2-2		0.18	0.016
OH-c02 実施例 2-3		0.22	0.14
OH-e02 実施例 2-4		0.15	0.24
OH-a13・TFA 実施例 2-5		0.25	0.071
OH-a14 実施例 2-6		0.19	0.72
OH-a08 実施例 2-7		0.12	0.011

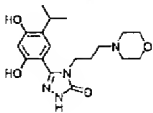
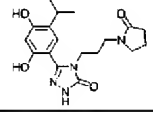
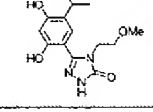
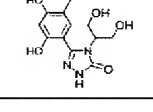
[表5-2]

表5-2. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性 (2)

No.	構造	IC50 (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
OH-a09 実施例 2-8		0.16	0.0067
OH-a10 実施例 2-9		0.21	0.014
OH-a11 実施例 2-10		0.22	0.077
OH-a12 実施例 2-11		0.19	>20
OH-a17 実施例 2-12		0.22	0.026
OH-a21 実施例 2-13		0.13	0.038
OH-a24·TFA 実施例 2-14		1.1	0.79
OH-a26·HCl 実施例 2-15		0.18	0.60

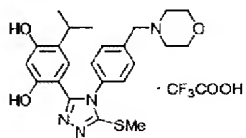
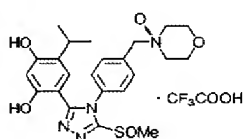
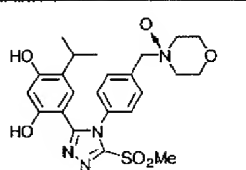
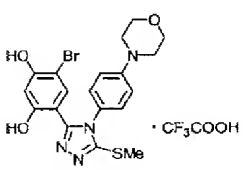
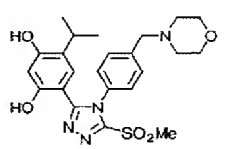
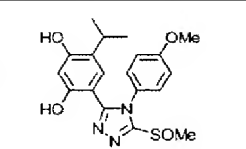
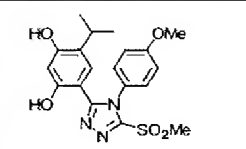
[表5-3]

表5－3. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性 (2)

No.	構造	IC50 (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
OH-a27 実施例 2-16		0.24	0.22
OH-a30 実施例 2-17		0.14	1.1
OH-a32 実施例 2-18		0.35	0.39
OH-a33 実施例 2-19		0.37	3.3

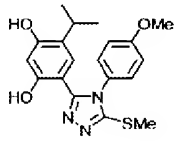
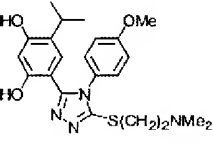
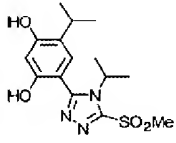
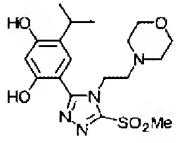
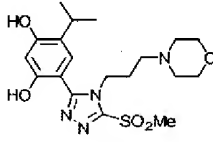
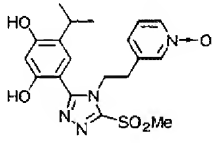
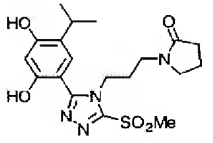
[表6-1]

表6-1. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性 (3)

No.	構造	IC50 (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
SMe-a02-TF 実施例 3-1	 • CF ₃ COOH	0.47	0.53
SFX-a07-TF 実施例 3-2	 • CF ₃ COOH	0.064	12
SFN-a07 実施例 3-2	 SO ₂ Me	0.32	24
SMe-d01-TF 実施例 3-3	 • CF ₃ COOH	0.60	5.5
SFN-a02 実施例 3-4	 SO ₂ Me	0.12	0.15
SFX-a08 実施例 3-5	 SO ₂ Me	0.12	0.36
SFN-a08 実施例 3-5	 SO ₂ Me	0.094	0.27

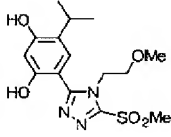
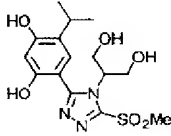
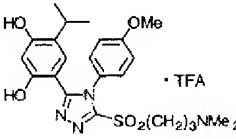
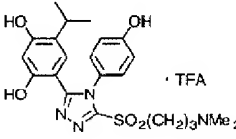
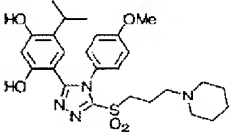
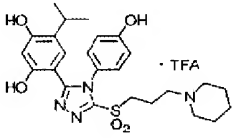
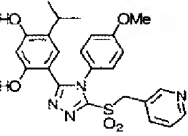
[表6-2]

表6-2. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性 (3)

No.	構造	IC50 (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
SMe-a08 実施例 3-7		0.59	3.1
SR2-a08 実施例 3-8		0.74	1.8
SFN-a21 実施例 3-9		0.23	16
SFN-a26 実施例 3-10		3.4	>20
SFN-a27 実施例 3-11		1.6	>20
SFN-a29 実施例 3-12		3.6	>20
SFN-a30 実施例 3-13		2.4	>20

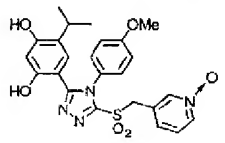
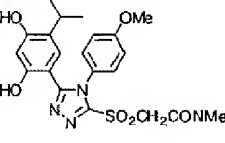
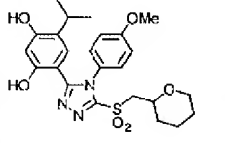
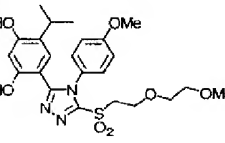
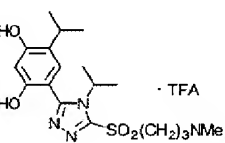
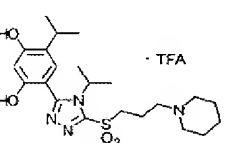
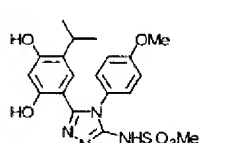
[表6-3]

表6-3. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性(3)

No.	構造	IC50 (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
SFN-a32 実施例 3-14		1.9	>20
SFN-a33 実施例 3-15		1.3	15
SFN2-a08・TFA 実施例 3-16		0.70	0.069
SFN2-a11・TFA 実施例 3-17		0.43	0.098
SFN3-a08 実施例 3-18		0.59	0.044
SFN3-a11・TFA 実施例 3-19		0.73	0.044
SFN4-a08 実施例 3-20		0.23	9.9

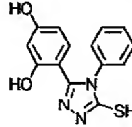
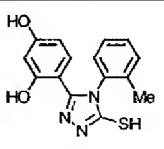
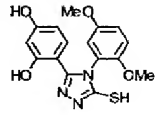
[表6-4]

表6-4. HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性 (3)

No.	構造	IC ₅₀ (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
SFN5-a08 実施例 3-21		0.43	3.9
SFN6-a08 実施例 3-22		0.58	0.55
SFN7-a08 実施例 3-23		0.72	0.72
SFN8-a08 実施例 3-24		0.60	2.4
SFN2-a21·TFA 実施例 3-25		1.0	5.2
SFN3-a21·TFA 実施例 3-26		1.4	4.1
N1-a08 実施例 3-27		0.29	0.18

[表7]

表7 HSP90阻害活性及び細胞増殖抑制活性(4)

No.	構造	IC50 (μM)	
		試験例 1 HSP90阻害活性	試験例 2 細胞増殖抑制活性
SH-b04 比較例(1)		0.17	5.7
SH-b05 比較例(2)		0.20	9.0
SH-b06 比較例(3)		0.69	77

[表8]

表8

化合物名	投与量 (mg/kg/day)	相对腫瘍体積* (平均±SD)
対照群	0	7.3 ± 1.7
実施例2-1	7.5	1.7 ± 0.5
	3.8	3.3 ± 0.7

[表9]

表9

化合物名	投与量 (mg/kg/day)	相对腫瘍体積* (平均±SD)
対照群	0	4.6 ± 3.1
実施例2-2	150	2.1 ± 0.1
	75	3.5 ± 2.3
実施例2-7	200	1.1 ± 0.3
	100	1.9 ± 1.0

[表10]

表10

化合物名	投与量 (mg/kg/day)	相対腫瘍体積* (平均±SD)
対照群	0	6.5 ± 2.0
実施例2-5	100	1.1 ± 0.3
	50	1.4 ± 0.5
実施例3-18	150	2.9 ± 0.6
	100	5.4 ± 1.3

図面の簡単な説明

[0388] [図1]試験例2のHSP90標的蛋白質量の測定試験における本発明のHSP90阻害剤(実施例1-2、及び実施例2-1)によるHSP90標的蛋白質Her2及びER α の蛋白質量減少を示す図である。各HSP90阻害剤を4又は5濃度でMCF7細胞に16時間処理した後、細胞から得たライセート中のHer2、ER α の各蛋白質量をウェスタン・ブロッティング法により評価した。 β -アクチンは細胞内標準物質である。Cont. はコントロールを示す。

[図2]試験例2のHSP90標的蛋白質量の測定試験における本発明のHSP90阻害剤(実施例2-2、及び実施例2-13)によるHSP90標的蛋白質Her2及びER α の蛋白質量減少を示す図である。各HSP90阻害剤を4濃度でMCF7細胞に16時間処理した後、細胞から得たライセート中のHer2、ER α の各蛋白質量をウェスタン・ブロッティング法により評価した。 β -アクチンは細胞内標準物質である。Cont. はコントロールを示す。

[図3]試験例2のHSP90標的蛋白質量の測定試験における本発明のHSP90阻害剤(実施例3-4)によるHSP90標的蛋白質Her2及びER α の蛋白質量減少を示す図である。各HSP90阻害剤を4濃度でMCF7細胞に16時間処理した後、細胞から得たライセート中のHer2、ER α の各蛋白質量をウェスタン・ブロッティング法により評価した。 β -アクチンは細胞内標準物質である。Cont. はコントロールを示す。

[図4]試験例2のHSP90標的蛋白質量の測定試験における本発明のHSP90阻害剤(実施例2-5、及び実施例3-16)によるHSP90標的蛋白質Her2及びER α の蛋白質量減少を示す図である。各HSP90阻害剤を4濃度でMCF7細胞に16時間

処理した後、細胞から得たライセート中のHer2、ER α の各蛋白質量をウェスタン・ブロッティング法により評価した。 β - アクチンは細胞内標準物質である。Cont. はコントロールを示す。

[図5]試験例2のHSP90標的蛋白質量の測定試験における本発明のHSP90阻害剤(実施例3-6)によるHSP90標的蛋白質Her2及びER α の蛋白質量減少を示す図である。各HSP90阻害剤を3濃度でMCF7細胞に16時間処理した後、細胞から得たライセート中のHer2、ER α の各蛋白質量をウェスタン・ブロッティング法により評価した。 β - アクチンは細胞内標準物質である。Cont. はコントロールを示す。

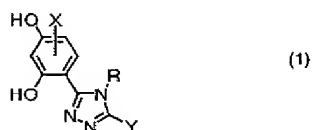
[図6]試験例2のHSP90標的蛋白質量の測定試験における本発明のHSP90阻害剤(実施例2-7、及び実施例3-27)によるHSP90標的蛋白質Her2及びER α の蛋白質量減少を示す図である。各HSP90阻害剤を4濃度でMCF7細胞に16時間処理した後、細胞から得たライセート中のHer2、ER α の各蛋白質量をウェスタン・ブロッティング法により評価した。 β - アクチンは細胞内標準物質である。Cont. はコントロールを示す。

[図7]試験例2のHSP90標的蛋白質量の測定試験における本発明のHSP90阻害剤(実施例2-10、及び実施例3-18)によるHSP90標的蛋白質Her2及びER α の蛋白質量減少を示す図である。各HSP90阻害剤を3濃度でMCF7細胞に16時間処理した後、細胞から得たライセート中のHer2、ER α の各蛋白質量をウェスタン・ブロッティング法により評価した。 β - アクチンは細胞内標準物質である。Cont. はコントロールを示す。

請求の範囲

[1] 下記一般式(1)

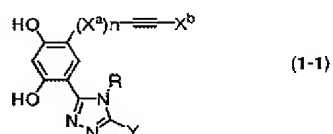
[化1]



[式中、Nは窒素原子を示し、Xは、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素環若しくは複素環アリアル基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニルアミノ基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基、置換基を有していてもよいスルファモイルアミノ基、置換基を有していてもよいホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、又は置換基を有していてもよいシリル基を示し、Yは、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基

を有していてもよいアルコキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニルアミノ基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基、置換基を有していてもよいスルファモイルアミノ基、置換基を有していてもよいホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、又は置換基を有していてもよいシリル基を示し、Rは、置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、又は置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基若しくはアミノ基を示す]で表されるトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- [2] 前記一般式(1)において、Xの位置が、1位でトリアゾール環と結合している2, 4-ジヒドロキシフェニル基の5位である、請求項1に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
- [3] 前記一般式(1)において、Xが、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、又は、ハロゲン原子である、請求項1又は請求項2に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
- [4] 前記一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(1-1)
- [化2]



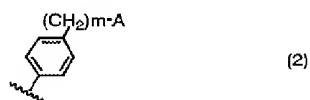
[式中、R及びYは、前記一般式(1)のR及びYと同じ意味を表す。X^aは、置換基を有していてもよいメチレン基を示す。nは、0ないし3のいずれかの整数を示す。X^bは、水素原子、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、ハロゲン原子、スルファモイル基、ホルミル基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、又はシリル基を示す。]で表されるアセチレン誘導体である、請求項1ないし請求項3のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体、又はその薬理学的に許容される塩。

- [5] 前記一般式(1-1)において、nが1である、請求項4に記載のトリアゾール誘導体

又はその薬理学的に許容される塩。

- [6] 前記一般式(1)又は前記一般式(1-1)において、Yが、メルカプト基、水酸基、置換基を有していてもよいスルホニル基、又はアルキルチオ基のいずれかである、請求項1ないし請求項5のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
- [7] 前記一般式(1)又は前記一般式(1-1)において、Yが、アルキル基上に置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、又はアリール基上に置換基を有していてもよいアリールスルホニル基である、請求項1ないし請求項6のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
- [8] 前記一般式(1)又は前記一般式(1-1)において、Yがメルカプト基である、請求項1ないし請求項6のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
- [9] 前記一般式(1)又は前記一般式(1-1)において、Yが水酸基である、請求項1ないし請求項6のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
- [10] 前記一般式(1)又は前記一般式(1-1)において、Rが置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基である、請求項1ないし請求項9のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。
- [11] 前記一般式(1)において、Rが下記一般式(2)

[化3]



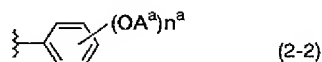
[式中、mは0ないし5のいずれかの整数を表す。Aは置換基を有していてもよい、環状若しくは非環状のアミノ基、アシルアミノ基、又は、スルホニルアミノ基を示す。]

で表される、請求項1ないし請求項10のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- [12] 一般式(2)において、mが0又は1であり、Aが環状アミノ基である、請求項11に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- [13] 一般式(1)又は一般式(1-1)において、Rが下記一般式(2-2)

[化4]

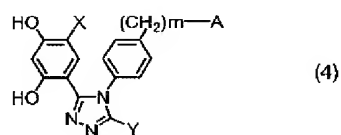


[式中、 n^a は1ないし5のいずれかの整数を表す。 A^a は、置換基を有していてもよく、 n^a が2ないし5の場合は隣接する置換基同士で環を形成してもよい、炭素数1ないし6のアルキル基を示す。]で表される、請求項1ないし請求項10のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- [14] 一般式(1)又は一般式(1-1)において、Rが置換基を有していてもよいアルキル基である、請求項1ないし請求項9のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

- [15] 一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(4)

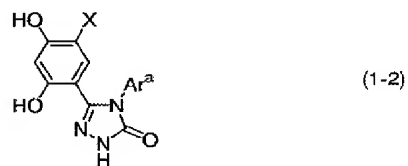
[化5]



[式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。Yは、メルカプト基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、又は水酸基を示す。mは0又は1を示す。Aは環状アミノ基を示す。]で表される請求項1ないし請求項14のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体、又はその薬理学的に許容される塩。

- [16] 一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(1-2)

[化6]

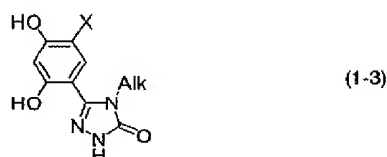


[式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。 Ar^a は、4-メトキシ

フェニル基、3-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、又は、3, 4-メチレンジオキシフェニル基を示す。]で表される請求項1ないし請求項10及び請求項15のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体、又はその薬理学的に許容される塩。

[17] 一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(1-3)

[化7]



[式中、Xは、塩素原子、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-プロピニル基、又は、2-ブチニル基を示す。Alkは置換基を有していてもよいアルキル基を示す。]で表される請求項1ないし請求項10及び請求項14のいずれか1項に記載のトリアゾール誘導体、又はその薬理学的に許容される塩。

- [18] 4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 3-ジオール (SH-a01)、
- 4-イソプロピル-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 3-ジオール (SH-a02)、
- 4-[4-(4-プロモフェニル)-5-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール (SH-a03)、
- 4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール (OH-a01)、
- 4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1, 3-ジオール (OH-a02)、
- 5-[5-(ブチン-2-イル)-2, 4-ジヒドロキシフェニル]-4-[4-(モルホ

リン-4-イルメチル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-c02)、

4-(ブチン-2-イル)-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 3-ジオール(SH-c02)、

4-ブromo-6-{5-メルカプト-4-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 3-ジオール(SH-d01)、

4-イソプロピル-6-{5-メタンスルホニル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN-a02)、

4-イソプロピル-6-[5-メチルスルフィニル-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFX-a08)、

4-イソプロピル-6-[5-メタンスルホニル-4-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ベンゼン-1, 3-ジオール(SFN-a08)、

5-[2, 4-ジヒドロキシ-5-(プロピン-2-ニル)-フェニル]-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-e02)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a08)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-メトキシ-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a09)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a10)、

4-[ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル]-5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(OH-a11)、

5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[2-(モルホリン-4

－イル)－ピリミジン－5－イル)]－2, 4－ジヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾール－3－オン(OH－a17)、

5－(2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピル－フェニル)－4－[4－(4－メチル－ピペラジン－1－イルメチル)－フェニル]－2, 4－ジヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾール－3－オン(OH－a13)、

5－(2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピル－フェニル)－4－イソプロピル－2, 4－ジヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾール－3－オン(OH－a21)、

4－[5－(3－ジメチルアミノ－プロパン－1－スルホニル)－4－(4－メトキシ－フェニル)－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル]－6－イソプロピル－ベンゼン－1, 3－ジオール(SFN2－a08)、

4－イソプロピル－6－[4－(4－メトキシ－フェニル)－5－(3－ピペリジン－1－イル－プロパン－1－スルホニル)－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル]－ベンゼン－1, 3－ジオール(SFN3－a08)、及び

N－[5－(2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピル－フェニル)－4－(4－メトキシ－フェニル)－4H－[1, 2, 4]トリアゾール－3－イル]－メタンスルホンアミド(N1－a08)、

からなる群から選択される、請求項1に記載のトリアゾール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

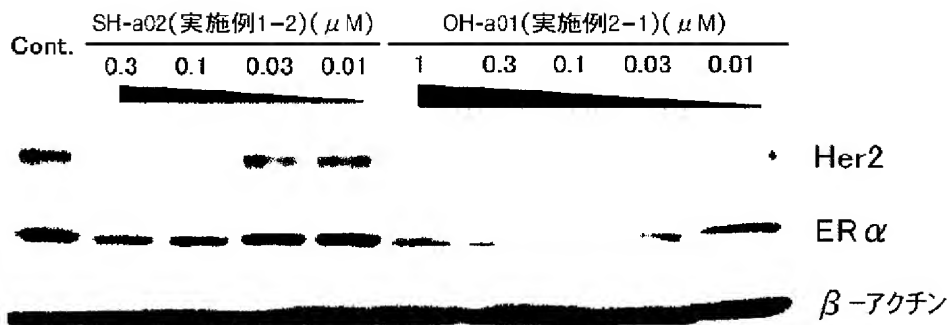
[19] 請求項1ないし請求項18のいずれか一項に記載のトリアゾール誘導体のプロドラッグ、又はそのプロドラッグの薬理学的に許容される塩。

[20] 請求項1ないし請求項18のいずれか一項に記載のトリアゾール誘導体のプロドラッグ、又はそのプロドラッグの薬理学的に許容される塩を有効成分とする、医薬。

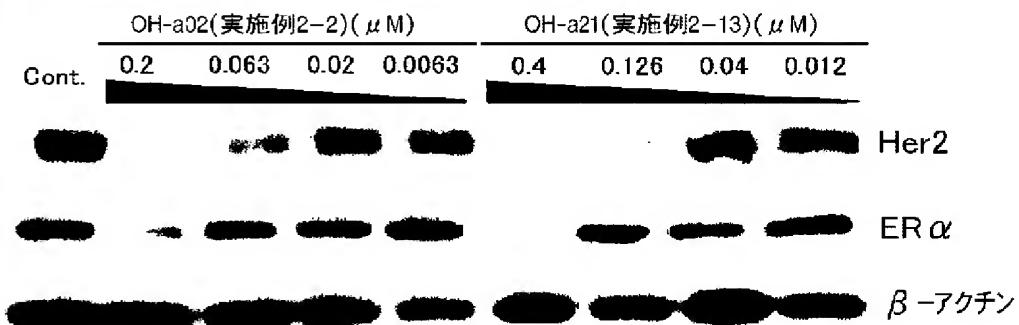
[21] 請求項1ないし請求項18のいずれか一項に記載のトリアゾール誘導体、そのプロドラッグ、又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分とする、HSP90阻害剤。

[22] 請求項1ないし請求項18のいずれか一項に記載のトリアゾール誘導体、そのプロドラッグ、又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分とする、抗癌剤。

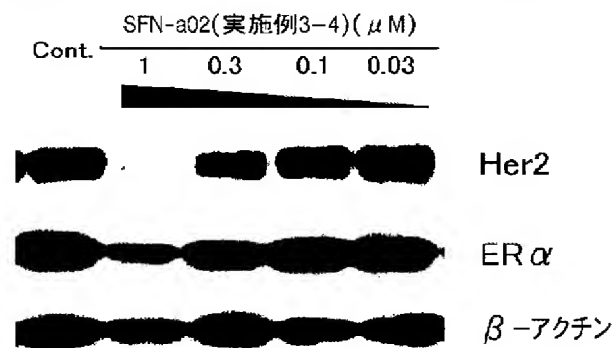
[図1]



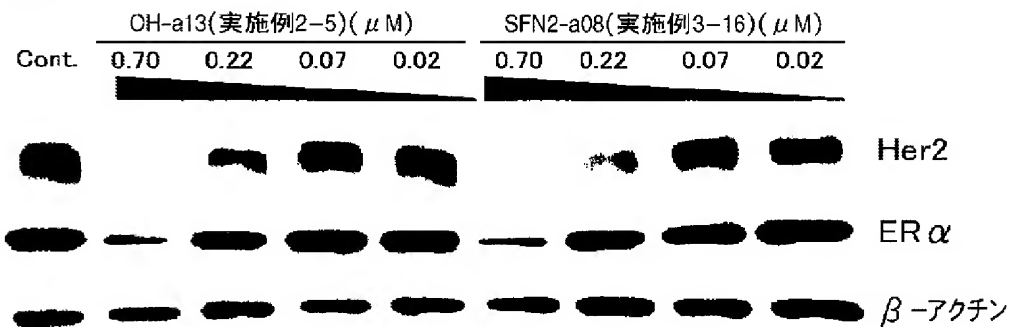
[図2]



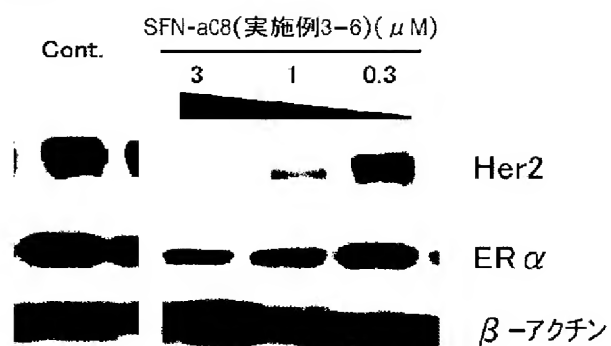
[図3]



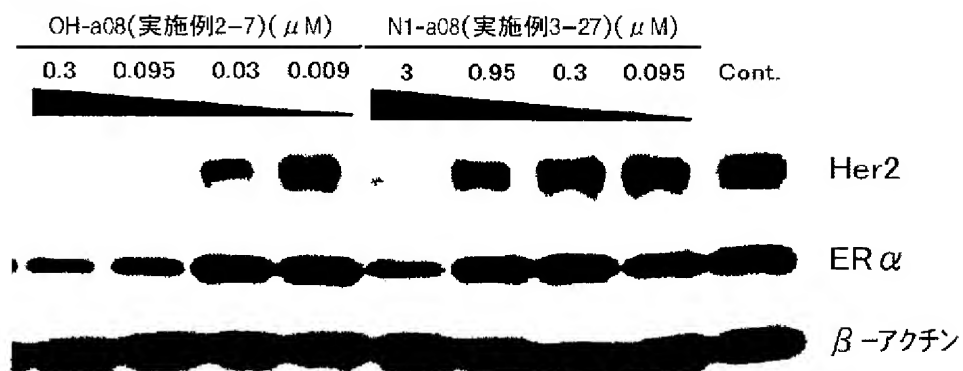
[図4]



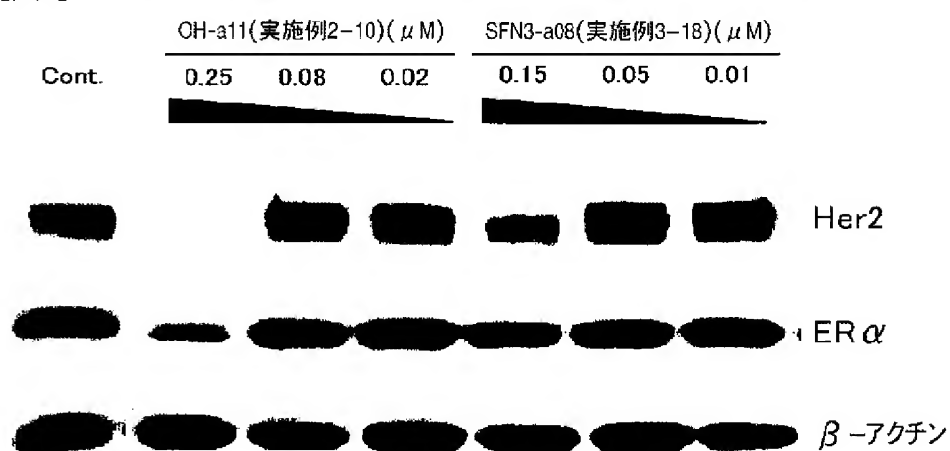
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D249/12(2006.01), A61K31/5377(2006.01), A61P35/00(2006.01), A61P43/00(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D249/12(2006.01), A61K31/5377(2006.01), A61P35/00(2006.01), A61P43/00(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/000300 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LTD.), 06 January, 2005 (06.01.05), Full text (Family: none)	1-22
A	WO 2004/096212 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LTD.), 11 November, 2004 (11.11.04), Full text (Family: none)	1-22
A	WO 2004/050087 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LTD.), 17 June, 2004 (17.06.04), Full text & EP 1567151 A1	1-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 April, 2006 (11.04.06)Date of mailing of the international search report
25 April, 2006 (25.04.06)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304496

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/056782 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LTD.), 08 July, 2004 (08.07.04), Full text & EP 1572664 A1	1-22
A	WO 2003/055860 A1 (RIBOTARGETS LTD.), 10 July, 2003 (10.07.03), Full text & US 2005/0222230 A1 & JP 2005-517675 A	1-22
A	WO 2005/000778 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 06 January, 2005 (06.01.05), Full text (Family: none)	1-22

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D249/12(2006. 01), A61K31/5377(2006. 01), A61P35/00(2006. 01), A61P43/00(2006. 01)		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D249/12(2006. 01), A61K31/5377(2006. 01), A61P35/00(2006. 01), A61P43/00(2006. 01)		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 6 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 6 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 6 年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus(STN)、REGISTRY(STN)、BIOSIS(STN)、MEDLINE(STN)、EMBASE(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2005/000300 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LIMITED) 2005. 01. 06, 文献全体 (ファミリーなし)	1-22
A	WO 2004/096212 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LIMITED) 2004. 11. 11, 文献全体 (ファミリーなし)	1-22
A	WO 2004/050087 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LIMITED) 2004. 06. 17, 文献全体 & EP 1567151 A1	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 1 1 . 0 4 . 2 0 0 6	国際調査報告の発送日 2 5 . 0 4 . 2 0 0 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官（権限のある職員） 今村 玲英子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 0	4 P 3 5 4 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/056782 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LIMITED) 2004. 07. 08, 文献全体 & EP 1572664 A1	1-22
A	WO 2003/055860 A1 (RIBOTARGETS LIMITED) 2003. 07. 10, 文献全体 & US 2005/0222230 A1 & JP 2005-517675 A	1-22
A	WO 2005/000778 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2005. 01. 06, 文献全体 (ファミリーなし)	1-22